This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

COUNTWAY LIBRARY
HC 168X 1

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

SPECIELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

herausgegeben von

HOFRATH PROF. DR. HERMANN NOTHNAGEL

unter Mitwirkung von

Geh. San.-R. Dr. **E. Aufrecht** in Magdeburg, Prof. Dr. **V. Babes** in Bukarest, Prof. Dr. **A. Baginsky** in Berlin, Prof. Dr. **M. Bernhardt** in Berlin, Hofr. Prof. Dr. **O. Binswanger** in Jena, Doc. Dr. **F. Blumenthal** in Berlin, Hofr. Prof. Dr. **R. Chrobak** in Wien, Prof. Dr. **G. Cornet** in Berlin, Prof. Dr. **M. Couto** in Rio Janeiro, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Curschmann** in Leipzig, Dr. **E. Eggebrecht** in Leipzig, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **P. Ehrlich** in Frankfurt a. M., Geh. Med.-R. Prof. Dr. **C. A. Ewald** in Berlin, Dr. **E. Flatau** in Warschau, Prof. Dr. **L. v. Frankl-Hochwart** in Wien, Doc. Dr. **S. Freud** in Wien, Reg.-R. Prof. Dr. **A. v. Frisch** in Wien, Med.-R. Prof. Dr. **P. Fürbringer** in Berlin, Doc. Dr. **D. Gerhardt** in Strassburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **K. Gerhardt** in Berlin, Prof. Dr. **Goldscheider** in Berlin, Doc. Dr. **K. Hirsch** in Leipzig, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. Hitzig** in Halle a. d. S., Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. A. Hoffmann** in Leipzig, Prof. Dr. **A. Högyes** in Budapest, Prof. Dr. **G. Hoppe-Seyler** in Kiel, Prof. Dr. **R. v. Jaksch** in Prag, Prof. Dr. **A. Jarisch** in Graz, Prof. Dr. **H. Immermann** in Basel (†), Prof. Dr. **Th. v. Jürgensen** in Tübingen, Dr. **Kartulis** in Alexandrien, Prof. Dr. **Th. Kocher** in Bern, Prof. Dr. **F. v. Korányi** in Budapest, Hofr. Prof. Dr. **R. v. Krafft-Ebing** in Wien, Prof. Dr. **F. Kraus** in Graz, Prof. Dr. **L. Krehl** in Greifswald, Doc. Dr. **A. Lazarus** in Charlottenburg, Geh. San.-R. Prof. Dr. **O. Leichtenstern** in Köln (†), Prof. Dr. **H. Lenhartz** in Hamburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. v. Leyden** in Berlin, Prof. Dr. **K. v. Liebermeister** in Tübingen, Prof. Dr. **M. Litten** in Berlin, Doc. Dr. **H. Lorens** in Wien, Doc. Dr. **J. Mannaberg** in Wien, Prof. Dr. **O. Minkowski** in Köln, Dr. **P. J. Möbius** in Leipzig, Prof. Dr. **C. v. Monakow** in Zürich, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Mosler** in Greifswald, Doc. Dr. **H. F. Müller** in Wien (†), Prof. Dr. **B. Naunyn** in Strassburg, Hofr. Prof. Dr. **L. Neumann** in Wien, Hofr. Prof. Dr. **E. Neusser** in Wien, Prof. Dr. **K. v. Noorden** in Frankfurt a. M., Hofr. Prof. Dr. **H. Nothnagel** in Wien, Prof. Dr. **H. Oppenheim** in Berlin, Reg.-R. Prof. Dr. **L. Oser** in Wien, Prof. Dr. **E. Peiper** in Greifswald, Dr. **F. Pinkus** in Berlin, Dr. **R. Pöch** in Wien, Hofr. Prof. Dr. **A. Přibram** in Prag, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Quincke** in Kiel, Prof. Dr. **E. Remak** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Riegel** in Giessen, Prof. Dr. **O. Rosenbach** in Berlin, Prof. Dr. **A. v. Rosthorn** in Graz, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Schmidt-Rimpler** in Göttingen, Hofr. Prof. Dr. **L. v. Schrötter** in Wien, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Schultze** in Bonn, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Senator** in Berlin, Prof. Dr. **V. Sion** in Jassy, Prof. **Azevedo Sodré** in Rio Janeiro, Doc. Dr. **M. Sternberg** in Wien, Prof. Dr. **G. Sticker** in Giessen, Prof. Dr. **K. Stoerk** in Wien (†), Prof. Dr. **H. Vierordt** in Tübingen, Prof. Dr. **O. Vierordt** in Heidelberg, Prof. Dr. **R. Wollenberg** in Hamburg, Doc. Dr. **O. Zuckerkandl** in Wien.

VIII. BAND,
I. THEIL, III. HEFT.

LEUKAEMIE.

PSEUDOLEUKAEMIE. HAEMOGLOBINAEMIE.

VON

PROF. DR. P. EHRLICH,
GEH. MEDICINALRATH IN FRANKFURT A. M.

DR. A. LAZARUS,
PRIVATDOCENT A. D. UNIVERSITÄT BERLIN

DR. F. PINKUS
IN BERLIN.

WIEN 1901.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I., ROTHENTHURMSTRASSE 13.

Digitized by Google

LEUKAEMIE.

PSEUDOLEUKAEMIE.

HAEMOGLOBINAEMIE.

VON

GEH. MED.-R. PROF. DR. P. EHRLICH
IN FRANKFURT A. M.

PRIVATDOCENT DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG

UND

DR. F. PINKUS
IN BERLIN.

MIT 3 TAFELN, DAVON 2 IN FARBENDRUCK UND 2 CURVEN.

WIEN 1901.
ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER.
I., ROTHENTHURMSTRASSE 13.

Digitized by Google

IN THE
S A. COUNT

ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k. Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

Digitized by Google

Inhalt.

I. Die lymphatische Leukaemie.

Von Dr. **Felix Pinkus.**

Seite

Einleitung 3

A. **Die acute lymphatische Leukaemie** 9

a) Symptome und Verlauf 11
Beginn 11
Veränderungen der lymphatischen Organe 12
Blutungen 14
Nekrosen und Ulcerationen 15
Veränderungen des Blutes 16
Allgemeinerscheinungen 20
Verlauf 22

b) Pathologische Anatomie 23
1. Obductionsbefund 23
2. Histologischer Befund 26
3. Histiogenese 31

c) Aetiologie 32

d) Diagnose 34

e) Prognose 37

f) Therapie 38

Anhang: **Das Chlorom** 39

B. **Die chronische lymphatische Leukaemie** 43

Begriffsbestimmung 43
Leukaemie und Pseudoleukaemie 44

I. **Die lymphatische Leukaemie** 47

a) Symptome und Verlauf 47
Beginn 47
Veränderungen der lymphatischen Organe 48
Veränderungen des Blutes 50
Erkrankungen der Haut 52
Sonstige Erscheinungen 53
Stoffwechsel 55
Verlauf 56

Digitized by Google

Seite

b) Pathologische Anatomie 58
1. Obductionsbefund 58
2. Histologischer Befund 64
3. Histiogenese 69
c) Aetiologie 73
d) Diagnose 76
e) Prognose 77
f) Therapie 77
II. Die Pseudoleukaemie 81
a) Symptome und Verlauf 81
Begriffsbestimmung 81
Symptome 82
Verlauf 86
b) Pathologische Anatomie 87
c) Aetiologie 89
d) Diagnose 90
Anaemia pseudoleukaemica infantium 92
Anaemia splenica 93
Chronisches Rückfallsfieber 94
Lymphosarkomatosis 95
Multiple Myelome 98
e) Prognose und Therapie 100
Litteratur 102

II. Die myeloide Leukaemie.

Von Dr. **A. Lazarus.**

Einleitung 111
a) Aetiologie 112
b) Specielle Symptomatologie 115
1. Das Blut 115
2. Die klinischen Veränderungen des Allgemeinzustandes und der einzelnen Organe 122
c) Pathologische Anatomie 131
d) Verlauf und Dauer. Prognose 135
e) Complicationen 136
f) Diagnose 138
g) Therapie 140
Litteratur 141

III. Die Haemoglobinaemie

(mit Ausnahme der paroxysmalen Haemoglobinurie).

Von Dr. **A. Lazarus.**

Begriffsbestimmung 145
Ursachen der Erkrankung 146

Digitized by Google

Seite
Verlauf 149
Folgeerscheinungen 153
Schlussbemerkung 156
Litteratur 159

IV. Schlussbetrachtungen.

Von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Ehrlich.

Allgemeines 163
Vorbemerkungen aus der Immunitätslehre 166
Über den Receptorenapparat der roten Blutkörperchen 172

Digitized by Google

Digitized by Google

I.

DIE LYMPHATISCHE LEUKAEMIE

VON

D^R. FELIX PINKUS.

Digitized by Google

Digitized by Google

Einleitung.

Als **Leukaemie** wird eine Krankheit bezeichnet, deren eigentümlichstes Symptom die Vermehrung der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blut ist, verbunden mit hyperplastischen Veränderungen der blutkörperchenbereitenden Organe.

Im Anfange der Lehre von der Leukaemie wurden zwei Formen dieser Krankheit unterschieden: die lienale und die lymphatische Leukaemie, je nachdem sich die Milz oder die Lymphdrüsen vergrössert fanden, und bis in unsere Tage wird noch vielfach an dieser Einteilung festgehalten. Betrachten wir aber die blutkörperchenbereitenden Parenchyme, auf deren Veränderung hin die Diagnose Leukaemie ausgesprochen werden kann, mit Hilfe der Untersuchungsmethoden, welche die moderne Mikroskopie uns kennen lehrte, so finden wir in ihnen nur wenig Stützen für diese alte Einteilung. Solange unsere Kenntnisse von der Form der Leukocyten, von ihrer Abstammung und von der Entstehung des Blutes überhaupt sich in den Grenzen bewegten, welche sie vor Neumanns Entdeckung der blutkörperchenbildenden Eigenschaft des Knochenmarks hatten, war es gleichgiltig, ob nach der grobklinischen Erscheinung oder nach der Histiogenese der Blutveränderung die genauere Entscheidung über die Art der Leukaemie gefällt wurde: die kleinzelligen Formen waren lymphatischer Entstehung und deckten sich in den meisten Fällen mit der als lymphatisch durch Lymphdrüsenvergrösserung sich klinisch darstellenden Erkrankung; die anderen waren lienaler Entstehung und konnten schon durch die Milzvergrösserung als solche erkannt werden. Virchows Unterscheidung der lymphatischen und lienalen Leukaemie hatte freilich bereits eine histiogenetische Bedeutung; die kleinen, einkernigen Zellen, die der lymphatischen Leukaemie zukommen, wurden aus den Lymphdrüsen, die der grösseren, meist mehrkernigen Zellen der anderen Form wurden nach dem damaligen Stande der Forschung aus der Milz abgeleitet. Mit der Darlegung Neumanns, dass in dem Knochenmark der Hauptort der Blutkörperchenbildung und speciell der Leukocytenentstehung sei, wurde die alte einfache Teilung unmöglich; bei

Digitized by Google

beiden Formen fanden sich — nahezu constant — Veränderungen im Knochenmark, und nunmehr wurden die meisten Fälle von Leukaemie überhaupt auf das Knochenmark bezogen. Wie bisher der Gang der Diagnose der oben gekennzeichnete gewesen war: Constatierung der Leukocytenvermehrung im Blut und Auffinden entweder des Milztumors — lienale Leukaemie, oder der Lymphdrüsenschwellungen — lymphatische Leukaemie, so ergab sich nun, aus Vermehrung der Leukocyten im Blut und auf dem Sectionstisch gefundener Veränderung des Knochenmarks, die myelogene Natur der Leukaemie. Je nach der Art der Knochenmarksveränderung wurden zwei Arten von Leukaemie unterschieden (Neumann): eine mit lymphadenoider Veränderung des Knochenmarks, welche der bisherigen lymphatischen Leukaemie grösstenteils entsprach, und eine mit pyoider Veränderung des Knochenmarks, welche einen grossen Teil der bisher als lienal bezeichneten Fälle umfasst.

Trotz des immensen Fortschrittes, den der Neumann'sche Fund für die Pathogenese der Leukaemie bedeutet, kam doch keine völlige Durchsichtigkeit in das Verhältnis der bisher genannten drei Leukaemieformen; hauptsächlich stand dem klaren Verständnis ein Punkt entgegen: die nichtausreichende Kenntnis der Histologie des Blutes, die Unmöglichkeit, die verschiedenen Formen der Leukocyten auseinanderzuhalten und einer jeden Ursprungsort nachzuweisen; ein Verlangen, dem bereits Virchow zu genügen gesucht hat, zu dessen Befriedigung aber nach seiner Einteilung in Lymphocyten und die grösseren weissen Blutkörperchen lange Zeit keine erheblichen Fortschritte mehr gemacht worden sind.

Die Bemühungen einer streng systematischen Scheidung der verschiedenen Leukocytenarten und des Nachweises ihrer Histiogenese sind erst seit Ehrlichs Vorgehen von Erfolg gewesen. Wir sind nunmehr fähig, durch die Untersuchung des Blutes allein bei Lebzeiten zu erkennen, in welcher Art die blutkörperchenbereitenden Organe erkrankt sind, und es hat sich herausgestellt, dass genau so wie der Fund Virchows schon vorbereitet, die Entdeckungen Neumanns bestätigt hatten, zwei Arten von Leukaemie scharf zu trennen sind: eine durch Vermehrung der Lymphocyten charakterisierte, mit der stets eine Vermehrung lymphadenoiden Gewebes einhergeht, und eine zweite, deren Erscheinungen mit einer bestimmten Veränderung des Knochenmarksgewebes verbunden sind, und deren Blutelemente nur aus dem Knochenmark stammen können.

Während das wahre Myeloidgewebe nach unseren heutigen Kenntnissen normalerweise auf das Knochenmark beschränkt zu sein scheint, hat es den Anschein, als ob das lymphatische Gewebe eines der weitestverbreiteten histologischen Elemente sei, nicht der Masse nach, aber

Digitized by Google

nach Ubiquität des Vorkommens. In seinen grösseren Anhäufungen ist es ja allbekannt als Lymphdrüsen und Lymphapparat der Schleimhäute. In kleinen Nestern ist es aber in völlig normalen Organen überall, wo darnach gesucht wurde, entdeckt worden, in den blutkörperchenbereitenden Geweben sowohl (Milz, Knochenmark) als in allen anderen Organen (Arnold, Ribbert).

Es ist nun sehr wohl möglich, dass bei relativ geringer Beteiligung der Lymphdrüsen irgend ein anderes lymphatisches Organ der Hauptsitz der Veränderung sei, die Tonsillen oder die lymphatischen Apparate des Darmtractus oder die Milz, da so gut wie die Lymphdrüsen alle anderen lymphadenoiden Gewebsteile dem Anstoss zur Wucherung Folge zu leisten vermögen. Alle diese Formen der lymphatischen Leukaemie haben ein gemeinsames Band in dem **lymphaemischen Blutbefund** und stellen sich gewissermassen als nur durch gewisse grobe Eigenheiten von einander geschiedene Erscheinungsweisen einer einzigen Krankheit dar. Der gemeinsame und nach klinischer Anschauung wichtigste Punkt ist die Blutveränderung; nach ihr wird die Affection benannt, und wir haben demnach mit exacter Nomenclatur eine lymphatische Leukaemie (oder vielleicht mit Walz noch besser Lymphocytenleukaemie) mit vorwiegender Beteiligung der Lymphdrüsen, eine lymphatische Leukaemie mit besonderer Beteiligung der lymphatischen Organe des Darmtractus, der Milz, des Knochenmarks u. s. w. Es wird auf diese Weise eine sachgemässe Einteilung erreicht, welche den Einteilungsbestrebungen nach Organen ohne genauere Berücksichtigung der Art der Blutveränderung bei weitem überlegen ist, wenn sie ihr auch im ganzen Umriss sehr ähnlich sieht. Der Unterschied ist eben der, dass unsere Art des Vorgehens, die durch Ehrlich begründet und wohl gestützt ist, eine histiogenetische Einteilung bietet und keine grobanatomische. Damit werden zugleich auch die Controversen über die Berechtigung einer gastrointestinalen, einer cutanen Leukaemie oder der anderen Arten, welche jemals aufzustellen versucht wurden, erledigt. Der Blutbefund muss die Art der Leukaemie ergeben (ob lymphatisch oder myelogen), der Organbefund (namentlich der klinische) kann nur Aufschlüsse über die Regionen gewähren, von denen das pathologische Product ausgeht.

Die lymphatische Leukaemie stellt demnach eine Krankheit dar, deren Hauptsymptome in der Blutveränderung, welche durch Vermehrung der Lymphocyten charakterisiert ist, und in der tumorartigen Vergrösserung lymphatischer Organe bestehen. Bei der Vermehrung der Lymphocyten im Blut kommt es weniger auf die absolute Zahl dieser Zellen überhaupt als auf die procentuale Vermehrung im Vergleich zu den übrigen Leukocyten an. Nicht die einfache Zahl des Verhältnisses der

Digitized by Google

Leukocyten zu den roten Blutkörperchen (W:R) bildet den Grund für die Diagnose „Leukaemie", denn es giebt einfache polynucleäre Leukocytosen, deren Verhältnis W:R bei weitem nicht immer bei der Leukaemie erreicht wird (Leonard und Lloyd-Roberts, Petrone). Das ausschlaggebende Moment ist stets, wie uns Ehrlich gelehrt hat, die qualitative Abweichung der Leukocytenvermehrung von der Norm, die specifisch pathognomonische Art der Leukocytose.

Gehen wir eine grössere Zahl von Krankengeschichten von lymphatischer Leukaemie durch, so finden wir alle nur möglichen Abstufungen von hochgradigster Leukocytenvermehrung bis zu fast normaler Leukocytenzahl, einen in all seinen Zwischenstadien mit Beispielen belegbaren Übergang von Fällen mit starker Lymphaemie (lymphatische Leukaemie) zu solchen mit geringerer und allmählich gar keiner absoluten Vermehrung, bei denen der von der Norm abweichende Blutbefund nur noch in der relativen Vermehrung der Lymphocyten gegenüber den anderen weissen Blutkörperchen besteht.

Wir gelangen auf diesem Wege in das Gebiet jener anderen Krankheit hinüber, welche unter dem Namen der Pseudoleukaemie bekannt ist, einem Namen, welcher vor allem die Nicht-Identität mit der wahren Leukaemie und besonders das Nichtvorhandensein des vor allen anderen charakteristischen morphologischen Leukaemiesymptoms, der Leukocytenvermehrung, auszudrücken bestimmt ist. Das Wesen dieser Affection soll in der Übereinstimmung aller übrigen Symptome, namentlich in anatomischer Hinsicht, mit denen der lymphatischen Leukaemie, aber bei Mangel der Leukocytenvermehrung im Blut, bestehen.

Wenn wir aber die Blutbefunde einer grösseren Zahl von Pseudoleukaemiefällen (z. B. die Beobachtungsreihe von Westphal, Fälle von Pfeiffer, Fröhlich, v. Notthafft) betrachten, dann erscheint eine so einfache Scheidung dieser beiden Krankheiten nach der Morphologie des Blutes nicht begründet, denn wir finden eine reiche Auswahl von solchen, in denen deutliche Zeichen einer erheblichen — sich stets als relative Vermehrung der Lymphocyten darstellenden — Abweichung des Blutes von der Norm vorhanden sind. Wir müssen demnach den Blutbefund als ungenügend zur Unterscheidung zwischen lymphatischer Leukaemie und Pseudoleukaemie erklären. Diese Art der Unterscheidung wird weiterhin durch die Überlegung erschüttert, dass der Krankheitsbegriff der Pseudoleukaemie zu einer Zeit aufgestellt wurde, wo diese feinen Abnormitäten des Blutes noch nicht in Betracht gezogen werden konnten und die Begriffsbestimmung der Leukaemie nicht dieselben Grenzen hatte wie heute, unter dem Namen Leukaemie vielmehr nur hochgradige Vermehrungen der weissen Blutkörperchen begriffen wurden. Um so bedeutungsvoller ist die Feststellung, dass auch schon in früher

Digitized by Google

Zeit die Grenze zwischen diesen beiden Leiden als schwankend und die Unterscheidung als häufig in der Willkür des Beobachters liegend bezeichnet wurde (Winiwarter). Seitdem ist der Gedanke, dass es sich hier um nahe mit einander verwandte Vorgänge handle, wiederholt ausgesprochen worden, und als Beweis einesteils die Zwischenformen, in denen es im Belieben des einzelnen liegt, unter welchem von beiden Namen er die vorliegende Affection mit mässiger Lymphocytose führen will, anderenteils der bei ein und demselben Kranken beobachtete Übergang der Pseudoleukaemie in wahre lymphatische Leukaemie angeführt worden.

Wie wir in einem späteren Abschnitte (Diagnose der Pseudoleukaemie, S. 90 ff.) noch weiter ausführen müssen, darf aber die Umgrenzung der Pseudoleukaemie nicht so weit ausgedehnt werden, wie es in den 30 Jahren seit der Aufstellung dieses Krankheitsbildes mit Vorliebe geschehen ist. Neuere Erfahrungen zwingen zu einer schärferen Umgrenzung des Begriffes der Pseudoleukaemie. Nach Abtrennung aller andersartigen Affectionen bleibt eine Gruppe von Fällen zurück, welcher allein dieser Name zukommt, und welche nach der Ähnlichkeit der Bluthistologie und des gesamten klinischen Aspects in naher Beziehung zur lymphatischen Leukaemie steht, ja vielleicht mit ihr zu einem Krankheitsbilde zusammengefasst werden darf.

Trotz aller Übergänge und trotz der Unsicherheit, welche die Fortschritte der Bluthistologie in der Abgrenzung der wahren lymphatischen Leukaemie von den Affectionen mit geringerer Lymphocythaemie gebracht haben, müssen wir bisher doch beide Krankheiten als gesonderte Leiden nebeneinander betrachten. Wir dürfen es nicht wagen, auf unsere jetzigen Kenntnisse von den lymphocythaemischen Zuständen bereits abschliessende Urteile aufbauen zu wollen. Es bestehen zwischen den ausgesprochenen Fällen doch noch zu grosse Differenzen, die sich einer auf der scheinbar gemeinsamen Histiogenese begründeten Vereinigung entgegenstellen. Neue Untersuchungen müssen und werden neue Gesichtspunkte eröffnen; vielleicht wird die Zukunft es gestatten, sichere Unterabtheilungen in diesem Gebiete aufzustellen und in der noch so unklaren Morphologie, Pathogenese und Aetiologie die Lücken unseres Wissens zu ergänzen.

Digitized by Google

Als lymphatische Leukaemie wird eine durch Vermehrung des lymphadenoiden Gewebes in den Organen und durch Erhöhung der Lymphocytenzahl im Blute charakterisierte Krankheit bezeichnet. Dieses Symptomenbild stellt sich in zwei Verlaufsarten dar, welche als acute und als chronische lymphatische Leukaemie unterschieden werden.

Die acute lymphatische Leukaemie, eine in wenigen Wochen mit ausserordentlicher Prostration der Kräfte und Organdegeneration zum Tode verlaufende Krankheit, bei der die lymphatische Tumorbildung — bei hochgradig lymphocythaemischem Blutbefunde — oft sehr in den Hintergrund tritt, macht den Eindruck einer acuten Infectionskrankheit.

Die chronische lymphatische Leukaemie erzeugt in vielmonate- bis jahrelanger allmählicher Zunahme mächtige lymphatische Tumoren und führt entweder durch Kachexie oder durch eine der acuten Leukaemie vergleichbare terminale Steigerung des leukaemischen Processes zum Tode, falls nicht durch Complicationen, intercurrente Krankheiten oder Compression lebenswichtiger Organe (namentlich im Respirations- und im Circulationssystem), das Ende vorzeitig herbeigeführt wird.

Es handelt sich, wie aus dieser kurzen Übersicht bereits zu entnehmen ist, um zwei von einander verschiedene Affectionen, denen der Ort und die Art der pathologischen Veränderung gemeinsam ist; um einen mit denselben anatomischen Symptomen verbundenen, einmal acuten, einmal chronischen Verlauf. Von der Klarlegung der Ätiologie ist zu erhoffen, dass wir Auskunft darüber erhalten, ob es sich hier um denselben pathologischen Vorgang mit verschiedener Verlaufsweise oder um verschiedene Krankheiten mit ähnlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen handelt.

Digitized by Google

A.

Die acute lymphatische Leukaemie.

Der Begriff der **acuten lymphatischen Leukaemie** umfasst sämmtliche bisher bekannt gewordenen acuten Leukaemiefälle. Es ist noch kein einwandsfreier Fall beschrieben worden, welcher einen anderen als lymphatischen Blutbefund geliefert hätte, in dem die hauptsächlichste Veränderung ein anderes blutkörperchenbildendes Gewebe betroffen hätte als das lymphatische. Bei allen acuten Leukaemiefällen, welche als myelogen oder lienalmyelogen bezeichnet wurden, hat dieser Name nicht die Bedeutung, welche ihm nach den Darlegungen unserer Einleitung zukommt; vielmehr basiert diese Bezeichnung auf der Localisation der grobanatomischen Veränderungen, es wird damit nur ausgesagt, dass das Knochenmark allein oder nur Milz und Knochenmark betroffen waren, während eine Anschwellung von Lymphdrüsen fehlte oder klinisch geringfügig war. Da aber die Bezeichnung nicht nach dem grobanatomischen Befund, sondern nach der histologischen Beschaffenheit getroffen werden soll, dürfen wir uns mit dieser Art Namengebung nicht einverstanden erklären. Bei genauerer Nachforschung stellt es sich heraus, dass die afficierten Organe stets eine Neubildung von Lymphocyten — teils von kleiner Form (gewöhnliche Lymphocyten), teils von grösserer (grosse Lymphocyten) — darboten. Die grossen Lymphocyten entsprechen den von vielen Autoren in diesen Fällen als Markzellen bezeichneten Gebilden.[1])

So unberechtigt die Bezeichnung dieser Zellen als Markzellen ist — sie kommen im Knochenmark in grösserer Menge nur bei diesen leukaemischen Hyperplasien vor — so wenig darf die Bezeichnung einer acuten Leukaemie mit alleiniger Beteiligung des Knochenmarks als myelogen für zweckentsprechend angesehen werden. **Myelogen** (oder

[1]) Der Name „Markzellen" (Müller) wird gerade von dem massenhaften Vorkommen dieser Zellen im acut-leukaemischen Knochenmark hergeleitet. Nach diesem Fundort und durch die Ähnlichkeit ihrer Form sind sie dann eine Zeitlang mit den Ehrlich'schen Myelocyten, den Vorstufen der polynucleären neutrophilen Leukocyten, zusammengefasst worden; sie sind aber von den neutrophilen Myelocyten Ehrlichs sowohl ihrer Form und ihren tinctoriellen Eigenschaften nach, als auch wegen ihres vollkommen verschiedenen Entwicklungsganges streng zu unterscheiden (s. Teil I, S. 48, 51).

Digitized by Google

noch besser **myeloid,** cf. den Abschnitt über die myeloide Leukaemie) bedeutet bei unserer Namensgebung nicht einfach das Herstammen aus dem Knochenmark, sondern die Entstehung durch Hyperplasie einiger bestimmten Knochenmarkselemente. Der Sinn des Wortes ist nicht in seiner wörtlichen Übersetzung zu suchen; es ist vielmehr ein terminus technicus mit scharf präcisierter Bedeutung — ebenso wie **lymphatisch** in unserem Sprachgebrauch nicht einfach die Entstehung aus den Lymphdrüsen angeben soll, sondern die Entstehung aus einem Gewebe, welches eine bestimmte Form von Zellen erzeugt, welche in der allgemeinen Histologie Lymphocyten heissen.

In den von früheren Autoren als myelogene acute Leukaemie beschriebenen Fällen war die Hyperplasie des Knochenmarks stets eine aus Lymphocyten, grossen oder kleinen, zusammengesetzte.

Es ist in diesen Fällen übrigens gar nicht einmal anzunehmen, dass einzig und allein das Knochenmark der Ausgangspunkt der Leukaemie sei; vermutlich sind die übrigen lymphatischen Apparate gleichfalls an der Hyperplasie beteiligt, und nur durch die rapide Ausfuhr ihrer Producte in die Blutbahn hinein wird jede klinisch oder anatomisch sichtbare Vergrösserung der Lymphdrüsen, der Milz und anderer lymphatischer Organe verhindert. Bezeichnend hiefür ist die Thatsache, dass alle von Neumann für die Existenz einer reinen myelogenen Leukaemie mit lymphadenoider Hyperplasie des Knochenmarks angeführten Fälle, so weit sie sich nach den gemachten Angaben genauer controlieren lassen, der acuten Leukaemie zuzuzählen sind. In gleicher Weise sind Fälle acuter Leukaemie, in denen sich überhaupt nirgends eine grobsinnlich wahrnehmbare Veränderung der blutbildenden Organe gefunden hat, und welche zum Beweise für die Theorie der Leukaemieentstehung im Blute selbst angeführt werden (Hirschlaff), in der Art zu erklären, dass die rapide Ausschwemmung nirgends, auch im Knochenmark nicht, eine stärkere Ansammlung lymphatischen Gewebes hat zu stande kommen lassen.[1])

Dass eine gewisse formative Reizung, vielleicht bedingt durch den mechanischen Verdrängungsvorgang bei der Einschaltung der neugebildeten lymphatischen Zellanhäufungen, in diesen Fällen auch die wirklichen Myelocyten trifft, kann wohl zugegeben werden und wird durch das vereinzelte Vorkommen dieser Myelocyten im Blute Acut-leukaemischer bewiesen. Den Hauptfactor der acuten Leukaemie bildet aber ausnahmslos die Hyperplasie des wo auch immer localisierten lymphadenoiden Gewebes.

[1]) Die gewöhnlich als Beweisstücke für die Leukaemie ohne anatomisches Substrat citierten Fälle von Leube und Fleischer, Heuck bieten völlig ausreichende Veränderungen des Marks dar.

Digitized by Google

a) Symptome und Verlauf.

Die acute lymphatische Leukaemie ist eine nur wenige Tage bis einige Wochen, ausnahmsweise auch wenige Monate dauernde Krankheit, welche, ähnlich einer acuten Infectionskrankheit, unter Asthenie und anderen Allgemeinerscheinungen, häufig mit Fieber verbunden, in rapidem Verfall zum Tode führt.

Die Beschreibungen von Fällen dieser Erkrankung sind seit der Zeit, als Ebstein den Begriff der acuten Leukaemie hervorhob, häufig geworden. Einzelne Autoren (A. Fraenkel, Bradford und Shaw) haben ganze Reihen solcher Kranker im Laufe weniger Jahre beobachtet, eine Thatsache, die in höchstem Grade dafür spricht, dass bei weitem nicht alle Fälle dieses Leidens zur Kenntnis gelangen, sei es nun, dass sie nicht publiciert, sei es, dass sie oft noch nicht erkannt werden. Die Häufigkeit der Affection ist demnach wahrscheinlich viel grösser, als sich aus der Gesamtzahl der publicierten Fälle schliessen lässt. Daher ist die Aufstellung statistischer Daten nur von geringem Werte. Unter den beschriebenen Kranken waren fast zwei Drittel männlichen Geschlechtes. Relativ häufig waren Kinder befallen; die niederste Altersgrenze beginnt mit der Geburt (Pollmann),[1]) die höchste bisher beobachtete beträgt 73 Jahre (Pineles); die weitaus meisten Kranken waren jünger als 40 Jahre.

Der **Beginn** der acuten lymphatischen Leukaemie ist entweder plötzlich oder schleichend. Die Kranken fühlten sich in einer Reihe von Fällen bis zum Tage vor der Erkrankung noch völlig wohl, und die Symptome setzten so plötzlich ein, dass Krankheitsbeginn und Bettlägerigkeit fast zusammenfielen. In den übrigen Fällen bestanden tage- oder wochenlang Allgemeinerscheinungen, welchen vielleicht der Wert von Prodromen beizumessen ist, die aber möglicherweise schon der Bluterkrankung selbst zuzurechnen sind. Genauere Untersuchungen aus diesem Vorstadium leichter Allgemeinerscheinungen, welche namentlich mit Rücksicht auf die Entstehung der Blutveränderung von der grössten Wichtigkeit wären, fehlen vollkommen, denn nichts weist auf die Schwere und namentlich die Art der Erkrankung hin.

Es muss als sehr wahrscheinlich betrachtet werden, dass auch in den plötzlich mit schwerer Krankheit einsetzenden Fällen der wirkliche Beginn der Affection einige Zeit vor den klinischen Beginn zurückzulegen sei, und dass die Krankheit symptomlos oder wenigstens unbeachtet schon

[1]) Ob die foetale Leukaemie, welche mit dem Tode des zu früh geborenen Kindes intra partum endet, hierher gehört, und ob es sich bei dieser Affection überhaupt um eine der Leukaemie der Erwachsenen vergleichbare Erkrankung handelt, lässt sich aus den vorliegenden Beschreibungen (Sänger, Klebs, Eppinger) nicht entscheiden.

Digitized by Google

eine zeitlang im Körper sich befunden hat. Es findet sich nämlich auch in den acut einsetzenden Fällen schon bei der ersten Untersuchung, welche zuweilen sehr früh vorgenommen wurde, der Blutbefund lymphatischer Leukaemie; ja es ist sogar bei völligem subjectiven Wohlbefinden, nachdem durch eine auffallend starke Blutung auf eine etwaige Blutkrankheit hingewiesen worden war, eine hochgradige Leukaemie constatiert worden (Theodor).

Andererseits liegen in einigen wenigen Fällen genaue Untersuchungen des Blutes vor dem Auftreten des leukaemischen Blutbefundes vor, welche mit völliger Bestimmtheit den Beginn der ausgesprochenen Leukaemie festzustellen erlauben. Indessen befanden sich die betreffenden Patienten wegen anderer Affectionen meist schwer anaemischer Natur in Beobachtung, welche nicht mit den oben erwähnten Prodromen der acuten Leukaemie zu identificieren sind.

Die ersten Symptome, welche manchmal viele Wochen lang vorhergehen, bestehen in allgemeiner Schwäche, Kopf-, Halsschmerzen, Atemnot, Schwere auf der Brust und in den Gliedern, sonstigen vagen Symptomen einer drohenden Krankheit (Schwindel, Fiebergefühl). Zuweilen deutet schon die Localisation dieser Prodrome auf eine Bluterkrankung hin. So sind einige Fälle, die mit Schmerzen in der Milzgegend begannen, bekannt; Fälle, die wie ein acuter Gelenkrheumatismus, sogar mit Schwellung der Gelenke, einsetzten (A. Fraenkel). Auffallend häufig macht sich ein bleiches Gedunsensein des Gesichtes bemerkbar, dem sich dann nicht selten Nasenbluten sowie Blutungen und Entzündungserscheinungen an der Schleimhaut des Mundes, namentlich am Zahnfleisch und im Rachen (vornehmlich den Gaumentonsillen), gesellen (Bradford und Shaw).

Während die allgemeinen Krankheitserscheinungen nur die Symptome teilen, welche auch andere, einer raschen Auflösung entgegeneilende Krankheiten darbieten, sind einige Eigentümlichkeiten hervorzuheben, die die acute Leukaemie präcis zu erkennen gestatten oder wenigstens die Diagnose einer schweren Affection des Blutes zu stellen erlauben.

1. Die groben Zeichen einer **Anschwellung der lymphatischen Organe:** Lymphdrüsen, Milz, zuweilen lymphatischer Apparate der Mundhöhle (besonders Tonsillen).

a) Die Anschwellung der **Lymphdrüsen** fehlt fast niemals ganz. Ihr Grad ist verschieden, erreicht aber nie die hohen Grade der chronischen lymphatischen Leukaemie. In einigen Fällen waren die grössten Drüsen nicht über haselnussgross. Manchmal ist die Lymphdrüsenvergrösserung so unbedeutend, dass erst gegen das Lebensende hin einige leicht vergrösserte Halsdrüsen wahrgenommen werden. Bisweilen wurden sogar erst bei der Obduction die Drüsen leicht geschwellt gefunden. Andererseits kann die Drüsenschwellung auch gegen das Lebensende hin

Digitized by Google

wieder verschwinden, entweder zugleich mit einer Zunahme der Blutlymphocytose (Gilbert und Weil, Green) oder unter Verschwinden der Lymphaemie (cf. S. 23). In den meisten Fällen besteht die anfängliche und auch die im Verlauf stärkste Drüsenschwellung am Hals, zuweilen nur einseitig. Selten sind aber so grosse Differenzen im Befallensein der verschiedenen Drüsengruppen, wie man sie häufig bei der chronischen Lymphaemie, der Regel nach bei der Pseudoleukaemie, antrifft. Die Drüsen sind meist wenig oder gar nicht empfindlich (doch ist auch erheblicher Druckschmerz beobachtet worden) und gegen einander und gegen die unterliegenden und die bedeckenden Weichteile leicht verschieblich. Beim Vorhandensein von Schmerzen in den Drüsen und namentlich bei Verlötung derselben untereinander wird man allerdings nicht allzusicher die leukaemische Bedeutung dieser leichten Drüsentumoren behaupten dürfen, zumal in der Munderkrankung häufig eine locale Ursache einfach entzündlicher Schwellung gegeben ist (Ebstein). Die Consistenz der Drüsen ist meistens derb, nur selten ist fast zerfliessende Weichheit einzelner Gruppen constatiert worden.

b) Die **Milz** ist nur in weniger als einem Drittel der Fälle (Fussell, Jopson und Taylor) von normaler Grösse. Die somit als Regel zu betrachtende Schwellung ist meistens nicht sehr erheblich, doch sind (namentlich bei Kindern) auch kolossale Milzen beschrieben worden (Eichhorst, Müller, Theodor). Deutlicher als bei den Lymphdrüsen wurde bisweilen an der Milz eine rapide Vergrösserung während des kurzen Krankheitsverlaufes beobachtet. Das Organ füllt dann, von Tag zu Tag zunehmend, die ganze linke Seite des Abdomens aus; es ist durch die Bauchdecken hindurch als flachkugelig begrenzte Protuberanz zu sehen, zuweilen (bei stärkerer Abmagerung) so deutlich, dass durch das Auge schon die Grenzen bestimmbar sind; und ebenso deutlich fühlt man den derben, in allen Durchmessern gleichmässig verdickten Tumor mit scharf umgreifbaren Rändern und deutlichen Incisuren am Vorderrande. Die Ränder sind manchmal rund um die Milz herum — mit Ausnahme eines kleinen Teiles der Kuppel — abtastbar, da das ganze Organ nicht selten von seiner Befestigungsstelle in der Art einer Wandermilz nach unten sinkt.

c) Die **Gaumentonsillen** sind in ungefähr der Hälfte der Fälle vergrössert. Ein sicherer Zusammenhang mit der Stärke der Halslymphdrüsenschwellung lässt sich nicht feststellen; zuweilen befindet sich allerdings auf der Seite der stärkeren Tonsillarvergrösserung auch die stärkere Halsdrüsenschwellung (Bradford und Shaw, Fall 3). Besonders, wenn auch nicht ausschliesslich disponiert zur Tonsillenschwellung scheint das Kindesalter zu sein. Der Adspect ist entweder der einer einfachen Vergrösserung oder einer Vergrösserung mit Blutung in das Gewebe; nicht

Digitized by Google

selten sind die Tonsillen mit nekrotischem, diphtherieartigen oder blutigen Belag überzogen.

2. Die hervorstechendsten und eigentümlichsten klinischen Erscheinungen bieten die für die acute Leukaemie charakteristischen **Blutungen** und ihre **Folgezustände** dar. Vor allem kommen hier in Betracht die an der äusseren Haut und den sichtbaren Schleimhäuten, sowie im Augenhintergrund wahrnehmbaren Hämorrhagieen; von den Blutungen im Innern des Körpers sind ferner an ihren klinischen Folgen diejenigen in den Darm, in die Blase, in das Gehirn und in das Ohrlabyrinth während des Lebens erkennbar.

Die **Hautblutungen** treten als Petechien am Rumpf und an den Extremitäten auf, ohne regelmässige oder Lieblingslocalisation. Ihre Grösse ist meistens gering, von Stecknadelkopfgrösse an, es kommen aber auch sehr ausgedehnte Blutextravasate vor. Ihr weiterer Verlauf ist an der Haut meistens der gewöhnlicher Petechien: schnelles Verschwinden mit Pigmenthinterlassung und den üblichen Umfärbungen des Blutfarbstoffes. In grossen cutanen Blutungen ist die Hauternährung in so hohem Grade gestört, dass eine Erweichung mit nachfolgender Durchbrechung der Haut eintritt. Es entstehen so zuweilen grosse und tiefgreifende **Nekrosen der Haut,** welche rapides Fortschreiten und nicht die geringste Tendenz zur Heilung zeigen. Ihre Entstehung ist teils in der Unterernährung des stets lymphomatös infiltrierten Gewebes begründet, in dem die Blutung zu stande kam, teils (als directe Ursache) durch leichtes Trauma (decubitusartig) bedingt. Dass gegen leichteste Verletzungen die acut-leukaemische Haut anscheinend in ganz hervorragendem Masse empfindlich ist, und dass ihr nur eine sehr geringe Tendenz zur Verkleinerung einmal entstandener Hautdefecte innewohnt, beweist die foudroyante Nekrose der Unterschenkelhaut, die sich in einem Falle an eine Vesicatorapplication anschloss (Leube und Fleischer).

Im **Munde** sitzen die kleinen Blutungen entweder in anscheinend intacter Umgebung oder auf der durch Schwellung oder Nekrose und Ulceration veränderten Schleimhaut. Ihr Sitz ist vor allem das Zahnfleisch, dann der Gaumen, die Schleimhaut der Wangen, des Rachens und der Nase. Die einfachen Petechien des Mundes und der Nase haben an sich keine ernstere Bedeutung, so lange die Schleimhaut selbst intact ist. Gefährlich können aber die Arrosionen auch relativ kleiner Gefässe werden, wenn die Schleimhaut geschwollen und nekrotisch ist und jede noch so leichte Berührung zu starken und namentlich anhaltenden Blutungen Anlass giebt. Heftigere Blutungen vermögen sogar die Schleimhaut, die ja niemals an den Stellen des Gefässrisses völlig intact ist, sondern stets schon vorher zellig infiltriert war, zu durchbrechen und zu lebensgefährlichen Blutverlusten (namentlich von der Nase aus) zu führen.

Digitized by Google

An der Stelle der Blutungen können hier noch häufiger als an der Haut Nekrosen und Ulcerationen entstehen, oft klein, zuweilen aber nomaartig, gross und rapide die Wangenschleimhaut zerstörend.

Fast in allen Fällen sind Blutungen des **Augenhintergrundes** gefunden worden; sie stellen sich als kleinere und grössere Herde dar, zuweilen mit weissem Centrum, oft umgeben von einer Netzhauttrübung. Ihre klinischen Erscheinungen werden zuweilen sogar als charakteristisch für Leukaemie bezeichnet (zarte schleierartige Netzhauttrübung ausserhalb der Blutung, stärkere Erweiterung der Venen als der Arterien: Elschnig), doch dürften diese feinen klinischen Merkmale häufig in zu undeutlicher Form vorhanden sein, um eine sichere Unterscheidung von anderen schweren Anaemieen zu gestatten.

Die, wie wir bei der Besprechung der anatomischen Veränderungen noch sehen werden, sehr häufigen Blutungen im **Gehirn** und seinen **Häuten** machten nur in wenigen Fällen, bei besonderer Ausdehnung, hochgradigere, den angerichteten Zerstörungen entsprechende Symptome. Bei Blutungen aus den Hemisphären in die Ventrikel hinein sind Hemiplegieen beobachtet worden, bei noch ausgedehnteren Blutungen in multiplen, grossen Herden nur allgemeine Bewusstlosigkeit (A. Fraenkel). Diese Blutungen wurden stets nur wenige Stunden bis einige Tage überlebt und sind wohl fast immer als die unmittelbare Todesursache anzusehen.

Mehrmals gefundene Lähmungen peripherischer **Hirnnerven** (Facialisäste und Acusticus) konnten bei der Obduction zum Teil auf Blutungen in deren Substanz zurückgeführt werden (Eichhorst, Schwabach). Die Affection des Acusticus und des inneren Ohres erzeugte neben Taubheit, die zuweilen plötzlich einsetzte, nicht selten das als Menière'scher Symptomencomplex bekannte Bild (Schwabach).

Nicht selten sind Blutungen aus dem **Darm,** der **Harnröhre** und der **Vagina,** welche zuweilen, ähnlich den Haemorrhagien aus dem Mund und der Nase, die directe Todesursache bildeten. Sie sind die Folge von Gefässrupturen in den entsprechenden inneren Organen; ihren Sitz und ihr Zustandekommen, welche klinischer Erkennung oft sich entziehen, werden wir bei der anatomischen Betrachtung noch genauer kennen lernen. Westphal beschreibt eine heftige Blutung nach der Punction der Milz mittelst feiner Canüle.

3. Zu den eben beschriebenen Blutungen der Schleimhäute kommen in einer Reihe von Fällen hochgradige **Schwellungen und Verschwärungen,** ganz besonders auf der häufigen Traumen ausgesetzten Mund- und Rachenschleimhaut. Sie gehen häufig aus dem Zerfall von Stellen hervor, welche schon durch die auf ihnen vorhandenen Blutungen Zeichen tieferer Läsion darbieten; oft aber entstehen sie auch an scheinbar intacten Stellen, an denen freilich mikroskopisch stets bereits hochgradige

Digitized by Google

Veränderungen (lymphomatöse Infiltration) nachgewiesen werden können. Diese Nekrosen der Mucosa stellen, wo sie vorkommen, (nach Nobel in 70% der Fälle), eines der eigentümlichsten Symptome der acuten Leukaemie dar, welches diese Krankheit mit nur wenigen anderen gemeinsam hat, und welches oft auf die richtige Diagnose hinweist (ein Punkt, den vor allen Bradford und Shaw hervorheben). Der Sitz dieser Schleimhautveränderung ist vor allem das Zahnfleisch und die Lippen, dann Gaumen, Uvula, Wangenschleimhaut, Zunge. Zuweilen ist in ähnlicher Weise auch die Nase und der Kehlkopfeingang nebst Epiglottis ergriffen.

Die Affection besteht im Anfange aus einer ziemlich derben Anschwellung (Infiltration mit Lymphocyten) unter der intacten Schleimhautfläche. Das Zahnfleisch schiebt sich dadurch bis an die Zahnschneiden empor, manchmal verschwinden die Zähne sogar ganz in dieser Schwellung. Durch die im Munde stets vorkommenden leichten Traumen dringen in die gedehnte, verdünnte und leicht verletzbare Schleimhaut Entzündungserreger ein und erzeugen stellenweise Nekrosen. Die infolge der Verlegung der Nase meistens bestehende Mundatmung trägt zur Austrocknung der Mundschleimhaut bei und giebt gleichfalls Veranlassung zum Eindringen bacterieller Schädlichkeiten. Die Folge ist teils ein schmieriger nekrotischer Belag, teils eine Ulceration der Schleimhaut. Die jauchige Zersetzung dieser abgestorbenen Massen erzeugt die foetidesten Ausdünstungen und entsetzlichen Gestank des dem Munde entströmenden Atems. Es besteht andauernder Speichelfluss. Die Zähne sitzen nur locker in die nunmehr schwammigen Reste der Schleimhaut eingebettet; bei jeder Berührung entsteht eine Blutung: ein Zustand, welcher meistens völlig identisch ist mit den für Skorbut charakteristischen Munderscheinungen.[1])

4. Die Erscheinung, welche der Krankheit den Namen gegeben hat, und die allein das sichere Erkennungszeichen der Leukaemie darstellt, ist die **Vermehrung der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blut.** Die absolute Zahl kann bis auf mehr als eine halbe Million im Cubikmillimeter ansteigen. Da nicht selten gleichzeitig eine erhebliche Verminderung der roten Blutkörperchen eintritt, erhält man zuweilen Verhältniszahlen der weissen zu den roten Zellen wie 1 : 3 bis 1 : 2. Meistens ist allerdings die Vermehrung der Leukocyten nicht so immens, so dass Verhältniszahlen um 1 : 10 herum, bis 1 : 20, zu den häufigsten gehören.

---

[1]) Nach der vorzugsweisen Entwicklung eines der drei bisher besprochenen Symptome unterscheiden Gilbert und Weil drei klinische Formen der acuten Leukaemie:

1. Die typische acute Leukaemie, bei der die Schwellung lymphatischer Apparate im Vordergrund steht;

2. die haemorrhagische Form, deren Hauptmerkmal Blutungen sind;

3. die pseudoskorbutische Form mit Blutungen und Verschwärungen im Gebiete der Schleimhaut des Mundes und der Nase.

Digitized by Google

In dieser grossen Leukocytenmenge beträgt die Zahl der polynucleären neutrophilen Zellen nur wenige Procente, sie ist demnach höchstens normal, meistens sogar vermindert. Eosinophile Zellen sind selten, fast immer bedeutend unter 1%, vereinzelt mehr als 1% (Bradford und Shaw 1·6%). Nur zuweilen ist ein geringer Procentsatz von neutrophilen Myelocyten gefunden worden (0·4 und 0·6% in zwei von den Fällen von Bradford und Shaw). Wenn der Fall von Bloch und Hirschfeld, wie die Verfasser wollen, zur Leukaemie zu rechnen wäre und nicht zur Anaemia infantium pseudoleucaemica, würde er mit seiner Zahl von 10·26% Myelocyten das bisher bekannte Maximum darstellen. Es seien hier einige Fälle aus der Literatur, welche besonders exacte Zahlenangaben darbieten, tabellarisch zusammengestellt:

	W	R	W : R	Lymphocyten klein %	Lymphocyten gross %	Myelocyten %	Eosinophile %	Neutrophile polynucleäre %	Haemoglobin %
T. Mc Crae	26.000	1,700.000	1 : 65	87	2	1 Exemplar	1	—	35
Kühnau	120.000	2,500.000	1 : 25	85	10	—	5		—
Fussell, Jopson und Taylor	134.000	800.000	1 : 6	88·84	5·48	—	—	1·52	—
„	362.000	1,273.000	1 : 3·5	79·37	5·54	—	0·09	11	32
Gilbert und Weil	22.010 bis 46.400	4,500.000 bis 1,840.000	1:205 bis 1 : 39	60	100	0	—	0	—
Körmöczy	6000 bis 107.000	2,300.000 bis 1,600.000	1:383 bis 1 : 15	10	65 (95)	—	5		30 bis 20
Bradford und Shaw	34.500 bis 68 000	2,250.000 bis 1,500.000	1 : 72 bis 1 : 22	12·2 bis 13·4	61·8 bis 64·3	0	26 bis 22·3		26
„	74.000 bis 280.000	2,500.000 bis 2,000.000	1 : 33 bis 1 : 7	6·9	90·4	0·6	1·6	0·5	40 bis 30
„	—	—	—	0·88	98·49	0·4	0·23	0	—
Hirschlaff	43.600 bis 240.000	960.000	1 : 22 bis 1 : 4	90		—	—	—	20 bis 15
Pineles	550.000	3,500.000	1:3·6	96		—	—	—	—
Brandenburg	29.200 bis 92.000	4,100.000 bis 2,000.000	1 : 140 bis 1 : 21	72—95		1	2	25 bis 4	76 bis 63

Digitized by Google

Die Vermehrung betrifft somit ganz ausschliesslich die **Lymphocyten.**

Das Aussehen dieser Zellen ist im ersten Heft dieses Bandes von Ehrlich und Lazarus (S. 45 ff.) genau beschrieben. Es handelt sich um einkernige Zellen von der Grösse eines roten Blutkörperchens und etwas geringer bis zum zwei- bis dreimaligen Umfange eines solchen. Man unterscheidet sie hauptsächlich nach den Grössenverhältnissen und trennt die beiden Extreme unter den Namen der kleinen und der grossen Lymphocyten von einander; es sind aber zwischen beiden in jedem Blut alle Grössen- und Formzwischenstufen vorhanden.

Diese Zellen sind einkernig. Der Kern liegt central, ist rund, scharfbegrenzt und färbt sich im Trockenpräparat gleichförmig mit allen Kernfarben; je kleiner der Lymphocyt ist, desto dunkler. In den Kernen der kleinen Lymphocyten sind eine (oder auch zwei) runde, scharfumschriebene helle Lücken zu sehen (Kernkörperchen). Diese Körperchen sind besonders gut im frischen Präparat nach Zusatz schwacher Essigsäure zu sehen. Die Kerne der grossen Lymphocyten weisen häufig eine grössere Zahl heller Stellen auf.

Im mikroskopischen Schnittpräparat zeigen die kleinen Formen wenigstens (bei Sublimathärtung) eine sehr deutliche Kernstructur, welche aus 2—3 im Centrum des Kernes liegenden und 5—10 am Rande herumgruppierten Chromatinmassen besteht. Alle diese dunklen Körner stehen vermittelst eines ziemlich groben Netzes von Chromatinfäden unter einander in Verbindung, das um so dichter ist, je kleiner der Kern, um so weitmaschiger, je grösser er ist.

Das Protoplasma umgiebt allseitig den Kern, der aber nicht selten ein wenig excentrisch liegt. Meistens ist die Protoplasmastructur weder im Trockenpräparat, noch im Schnitt deutlich zu erkennen. Häufig findet man es durch basische Anilinfarben gleichmässig dunkelgefärbt (basophil, und zwar stärker noch als den Kern), zuweilen mehr körnig, zuweilen lässt sich aber eine Art unregelmässig wabiger Structur erkennen, die in besonders deutlichen Exemplaren sich als lockeres, zartfaseriges Netzwerk darstellt.

Bei der acuten lymphatischen Leukaemie treten die kleinen Lymphocytenformen an Häufigkeit meistens zurück, so dass das Bild von den grossen Lymphocyten beherrscht wird, deren Aussehen durch den grossen, fast die ganze Zelle ausmachenden, gleichmässig und hell tingierten Kern und das schmale, von eosinophilen, neutrophilen und Mastzellkörnern freie Protoplasma, das die basischen Farben besser annimmt als die sauren und bisweilen sogar eine Art krümeliger basophiler Körnelung aufweist, charakterisiert ist.

Digitized by Google

Diese grossen Lymphocyten sind identisch mit den als teilungsreife Zellen, unreife Zellformen, Markzellen beschriebenen Gebilden. Diese Namen, deren letzterer die Abstammung aus dem hochgradig hyperplasierten Knochenmark kennzeichnen soll, haben einen guten Anteil an der Schwerverständlichkeit der Sachlage im Gebiete der Leukaemie. Namentlich der Name der Markzellen ist — nicht zum wenigsten wegen der Verwechslung mit den Ehrlich'schen neutrophilen Myelocyten, den Vorstufen der gewöhnlichen polynucleären weissen Blutkörperchen — irreleitend. Er hat aber um so weniger Berechtigung, als die Entstehung dieser Zellen im Knochenmark normaler Weise nur sehr gering ist und andererseits alle lymphatischen Apparate des Körpers in ihren Keimcentren ganz dieselben Zellen enthalten. Die von Ehrlich stets angenommene Übereinstimmung dieser „Markzellen" der acuten lymphatischen Leukaemie mit seinen grossen Lymphocyten ist seit Fraenkels Arbeiten über diese Krankheit auch zu allgemeiner Geltung gelangt. Für die Annahme, dass aus dem Knochenmark entstehende grosse Zellen der beschriebenen Art (welche Benda unter dem Namen seiner Myelogonien mitbegreift) von ganz ähnlich aussehenden, den Lymphapparaten entstammenden (Bendas Lymphogonien) unterschieden werden müssten, liegt kein zwingender Grund vor.

Ziemlich selten findet man Abweichungen von dem normalen Aussehen der Lymphocyten, ausschliesslich die Kerne betreffend. Diese stellen sich dann in der Form eingekerbter, gelappter, fast zerschnittener oder in zwei und mehr Stücke zerlegter Gebilde dar, die aber immer durch ihre Grösse, helle Farbe und ganz unregelmässige, plumpe Gestalt sich von denen der polynucleären Leukocyten unterscheiden. Das dazugehörige Protoplasma weicht durch seine Kleinheit und den Mangel neutrophiler Granulation von dem der gewöhnlichen polynucleären Leukocyten ab (cf. S. 51).

Eine bestimmte Regel lässt sich für das Verhältnis der grossen Lymphocyten zu den kleinen nicht aufstellen. Es giebt Fälle, in denen die grosse Form fast ausschliesslich vorhanden ist, und solche, in denen sie fast völlig fehlt (Theodor). Die grossen Zellen scheinen aber, worauf schon Fraenkel aufmerksam gemacht hat, bei der acuten Leukaemie häufiger eine starke Vermehrung zu zeigen, wenn auch dies nicht die Regel ist und andererseits, freilich nur vereinzelt, chronische lymphatische Leukaemieen mit ausschliesslicher Vermehrung der grossen Formen bekannt sind.

Die Zahl der roten Blutkörperchen hält sich nur selten auf einer der Norm benachbarten Höhe. Meist schwankt ihre Zahl zwischen einer und drei Millionen. Zahlen unter einer Million sind selten (cf. Tabelle S. 17). Das Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen in ge-

Digitized by Google

ringer Menge darf als Regel angesehen werden; höhere Grade dieser Art von Blutregeneration sind aber entschieden selten (in einem Fall von Fussell, Jopson und Taylor 1:173).

Der Haemoglobingehalt des Blutes hält sich wohl stets unter 50%.

Der durch die Lymphocytenvermehrung charakterisierte Blutbefund wurde, mit Ausnahme weniger Fälle von Leukaemia acutissima nach schwerer Anaemie, schon im Beginn der Krankheit, sobald diese nur durch ihre klinischen Symptome zur Blutuntersuchung Veranlassung gab, respective sobald der Kranke ärztliche Hilfe nachsuchte, gefunden; in welchem Stadium die Blutveränderung beginnt, wie sie im Anfange sich entwickelt, ist in den typischen Fällen unbekannt. Mehrfach ist dagegen die Zunahme der Lymphocythaemie während des Krankheitsverlaufes verfolgt und zuweilen als ungemein rapid gefunden worden, z. B. in fünf Tagen eine Änderung des Verhältnisses der weissen zu den roten Blutkörperchen von 1:35 bis 1:7, bei ziemlich gleichbleibender Zahl der roten Blutkörperchen ($2^1/_2$—2 Millionen) ein Anstieg der weissen Zellen von 74.000 bis 280.000; in einem anderen Falle im Verlaufe von acht Tagen von 1:43 bis 1:25, wobei neben einer Abnahme der roten Blutkörperchen von $2^1/_2$ bis $1^1/_2$ Millionen die weissen von 34.500 bis 68.000 stiegen (Bradford und Shaw).

In einigen seltenen Fällen waren die Kranken wegen einer anderen Affection oder wegen anderweitiger schwer anaemischer Zustände (Litten, Waldstein, Gottlieb, Körmoczy), wegen Pseudoleukaemie (Mosler, Senator, Martin und Mathewson) bereits in Beobachtung, wenn der bisher unverdächtige Blutbefund zwei bis vier Tage vor dem Tode sich in einen hochgradig leukaemischen umwandelte (Leukaemia acutissima). In diesen Fällen war aber die Entstehung und der Verlauf so rapide (Litten, Hilbert, Fuchs), dass zur Beobachtung des Entwicklungsmodus keine Gelegenheit geboten war.

Neben den bisher besprochenen, für die acute Leukaemie mehr oder weniger charakteristischen Symptomen macht sich eine Reihe anderer Erscheinungen geltend, welche dieses Leiden mit den übrigen durch Kräfteverfall zum Tode führenden Krankheiten gemein hat.

Besonders auffällig ist die wachsartig gelbe bis fahle Blässe der Gesichts- und Körperhaut und die Gedunsenheit des Gesichtes. Ödeme am Körper kommen vor, sind aber nicht häufig; öfter findet vielmehr eine vermehrte Diurese statt, wobei die Harnmenge bis über 4 *l* täglich steigen kann. Eine sie begleitende Albuminurie ist nur selten bemerkt worden. Kühnau berichtet von einer acuten haemorrhagischen Nephritis kurz vor dem Lebensende; im übrigen sind aber ent-

Digitized by Google

zündliche Nierenveränderungen noch seltener gefunden worden, als die Albuminurie anzudeuten schien. Nicht selten ist, wie bereits erwähnt, eine von Blutungen in den Harnausführungswegen abhängige Haematurie. Mehrfach wurde Priapismus constatiert (Craig), der in einem Falle (Ward) auf Thrombose in den Corpora cavernosa (nach Verschluss einer abführenden Vene) zurückgeführt werden konnte, ähnlich dem von Kast bei der myeloïden Leukaemie durch die Leichenuntersuchung festgestellten Vorgang.

Die **Leber** ist häufig vergrössert, fast regelmässig bei der Leukaemie im Kindesalter. Sie giebt aber nur selten Veranlassung zu icterischer Hautfärbung, und auch die zuweilen auftretende Grünfärbung des Urins ist nicht auf Gallenfarbstoff, sondern auf eine eigentümliche grüne Substanz zurückzuführen, welche wir bei Besprechung des Chloroms noch näher betrachten werden.

Die Abmagerung ist bei dem durch Blutungen aus allen Körperöffnungen und in alle Organe hinein, durch die nicht allzuselten beobachteten Diarrhöen, durch die oft mangelhafte Nahrungsaufnahme bedingten Säfteverluste ausserordentlich stark. Sie findet ihren zahlenmässigen Ausdruck in der enormen Höhe des Stickstoffverlustes, der bis über 20 *gr* am Tage betrug (Magnus-Levy).

Das Resultat einer besonderen Form des Stoffwechsels bildet bei der acuten Leukaemie die vermehrte Harnsäureausscheidung. Die Ausscheidung dieses Körpers, schon in den ersten überhaupt beobachteten Leukaemiefällen als Harnsäure- oder als Uratsediment im Urin und als Harnsäureinfarkt in der Niere gefunden, ist bei den acuten Steigerungen des leukaemischen Processes besonders stark und so vor allem bei der acuten Leukaemie. Anfangs wurde diese Vermehrung der Harnsäureausscheidung auf das während dieser Zeit vorhandene Fieber bezogen (Mosler und Körner). Später stellte sich ein unzweifelhafter Zusammenhang mit einem gesteigerten Nucleïnzerfall heraus, als dessen Quelle durch histologische Befunde (Gumprecht, Krönig) und durch experimentelle Untersuchungen (Schreiber und Zaudy, Kühnau und Weiss) der Zerfall weisser Blutkörperchen angesehen werden darf, wenn auch stets berücksichtigt werden muss, dass einerseits dieser Zerfall nicht immer so gross zu sein scheint, wie es die Quantität der ausgeschiedenen Harnsäure voraussetzt, und möglicherweise ein anderer bisher nicht so klar erkennbarer Zusammenhang besteht (Magnus-Levy), andererseits auch aus Körpern, die mit der Nahrung eingeführt wurden, Harnsäure entstehen mag (Minkowski). Das Harnsäuresediment im Urin ist übrigens nicht als strenger Beweis einer Steigerung der Ausscheidung dieses Stoffes anzusehen, denn es fallen unter Umständen schon geringe Mengen aus, während ein anderes Mal viel grössere Mengen im Urin gelöst

Digitized by Google

bleiben (Magnus-Levy). Die Harnsäurevermehrung im Urin ist bei der acuten Leukaemie häufig, aber nicht regelmässig vorhanden. In einem Falle Fraenkels stieg sie bis auf mehr als 12 *gr* in 40 Stunden. Zugleich fand sich — wohl ebenfalls als Folge der Nucleïnzersetzung — eine bis über 15 *gr* gesteigerte Phosphorsäureausscheidung. Ein quantitatives Mass des Leukocytenverbrauches haben wir indessen nicht in der ausgeschiedenen Harnsäuremenge, zumal Gründe dafür sprechen, dass der Nucleïnzerfall unter Umständen nicht gerade bei der Harnsäure, sondern zuweilen erst bei tieferen Oxydationsstufen Halt macht und dann auch diese Körper ausgeschieden werden (Minkowski).

Die **Herzthätigkeit** ist fast immer sehr beschleunigt. Bei der Obduction wurden mehrmals endocarditische Veränderungen gefunden (Senator, Pollmann), auf welche Senator in seinem Falle das Symptom des centripetalen Venenpulses begründet.

Die **Atmung** bietet oft keine Besonderheiten dar. Nicht so selten entsteht aber durch die Verlegung der Nase und des Rachens durch lymphomatöse Massen eine heftige Dyspnoe, bei Zerfall der Neubildungen in der Zahnfleisch-, Zungen- und Wangenschleimhaut entsetzlich stinkender Atem. Zuweilen bedingt die Beschränkung des Brustraumes durch lymphatische Tumoren (Thymusvergrösserung, mediastinale Lymphdrüsenschwellung) eine hochgradige Atemnot. Der **Gasstoffwechsel** scheint keine Aenderung zu erleiden. Von begleitenden Affectionen der Atmungsorgane ist Bronchialkatarrh fast stets vorhanden.

Fieber ist oft vorhanden und erreicht zuweilen, namentlich gegen das Lebensende hin, hohe Grade (40—41°). Andererseits sind wieder Fälle beobachtet, die ein terminales Herabgehen der von Beginn an mässig erhöhten Temperatur aufwiesen. Die Form des Fiebers ist sehr unregelmässig. Mehrmals erinnerte sie an die Curve des Typhus abdominalis, mehrmals an septische Temperatursteigerungen, wenn sie nicht wirklich als septisches Fieber zu betrachten war. Meistens indessen handelt es sich um ein unregelmässiges, nicht gerade hohes Fieber, in dem Tage völliger Fieberfreiheit nicht selten sind.

Nicht lange vermag der Körper all diesen schweren Angriffen zu widerstehen. In kurzer Zeit bildet sich ein hochgradiger Kräfteverfall aus, der nur selten noch einmal einer Besserung und relativem Wohlbefinden Platz macht. Meistens verläuft die Krankheit unter rascher Auflösung zum Tode. Die **Dauer** übersteigt nie wenige Monate, von wenigen Tagen an sind alle Zwischenstufen bekannt. Ebstein gab als längste Dauer 63 Tage, Gilbert und Weil geben 112 Tage an, doch kann wohl der Verlauf noch etwas langsamer sein, wenn nur die Krank-

Digitized by Google

heit dem klinischen Bilde der acuten Leukaemie entspricht. Wie bei anderen Affectionen werden wir auch hier uns mehr an die Art des Krankheitsverlaufes halten als an eine bestimmt fixierte Zeitdauer, die ja nur aus den vorliegenden Beobachtungen erschlossen ist.

Der **Tod** tritt, oft beschleunigt durch die starken Blutverluste, namentlich aus Mund und Nase, im Marasmus ein oder bei benommenem Sensorium im Coma.

Zuweilen wird der Verlauf durch eine hinzugetretene septische Infection in eigentümlicher Weise derart geändert, dass sämtliche Erscheinungen der Leukaemie in wenigen Tagen schwinden. Diese Verhältnisse sind besonders eingehend von Fraenkel in zwei Fällen studiert worden, deren einer durch Staphylococcus albus-, der andere durch Bacterium coli-Infection zu Grunde ging. Unter Fieberbewegungen beginnen Milz und Lymphdrüsen abzuschwellen, bis zum Rückgang auf ungefähr normale Grösse. Zugleich nimmt die Zahl der weissen Blutkörperchen im Blute ab und sinkt bis zu ungefähr normalen Werten. Die Abnahme betrifft manchmal alle Arten der Leukocyten, es schwinden sowohl Lymphocyten als polynucleäre Leukocyten, wenn auch die ersteren in bedeutend stärkerem Grade; in anderen Fällen verschwindet die Lymphocytenvermehrung und es tritt an ihre Stelle eine polynucleäre Leukocytose mässigen Grades. Alles spricht dafür, dass die Leukocytenabnahme auf einen massenhaften Zerfall dieser Zellen und ihre Herausbeförderung auf dem Wege des Stoffwechsels zurückzuführen sei, da die gleichzeitige Abschwellung der lymphatischen Organe auf keine andere Weise erklärt werden kann.

b) Pathologische Anatomie.

1. Obductionsbefund.

Die verbreitetsten Veränderungen sind die Blutungen, welche sich ausser an der Haut, den schon im Leben zugänglichen Schleimhäuten und der Retina besonders an den serösen Häuten (Pleura, Peritoneum, Pericard) und an der Schleimhaut des ganzen Darmtractus und des Harnapparates (vornehmlich im Nierenbecken und in der Blase) localisieren. Nicht selten sind auch die Blutungen im Gehirn, die bei geringer Grösse und weiter Verteilung symptomlos geblieben sein können, beim Sitz in der motorischen Leitungsbahn zu Hemiplegieen und Paresen Veranlassung gaben.

Weniger auffällig sind die lymphatischen Anhäufungen in inneren Organen, namentlich im Vergleich mit den Tumorbildungen, welche man bei chronischer Lymphaemie zu finden gewöhnt ist. Constant sind die **Lymphdrüsen** geschwollen; der Grad dieser Schwellung schwankt in den weiten Grenzen, welche wir bereits bei der klinischen Beschreibung besprochen haben. Das Aussehen ist markig, weiss, die

Digitized by Google

Consistenz derb, wenn es sich um grössere Tumoren handelt. Kleinere Drüsen sind meistens rötlichgrau. Blutungen in die Drüsensubstanz hinein sind häufig und stellen, bei der sonstigen Seltenheit derartiger Lymphdrüsenblutungen, einen für die acute Leukaemie ziemlich charakteristischen Befund dar. Regressive Veränderungen der Drüsen kommen kaum vor; die seltenen Abscedierungen sind auf secundäre Infectionen zu beziehen.

Die **Milz** ist in der Minderzahl der Fälle von normaler Grösse und normalem Aussehen. Meistens ist ein mässiger Milztumor vorhanden. Nur sehr selten, besonders bei kleinen Kindern, ist die Schwellung sehr gross und reicht an die stärksten Vergrösserungen bei chronischer Leukaemie heran. Die Farbe der Milzschnittfläche ist graurot bis braunrot, die Follikel, meistens vergrössert, sind manchmal scharf abgegrenzt, häufiger aber am Rande undeutlich, verwaschen. Die Consistenz ist gewöhnlich weich, manchmal fast zerfliessend. Einigemale wurden Infarcte gefunden, anscheinend häufiger in den seltenen Fällen mit derber Consistenz (Gläser, Symes-Wadham).

Besonders auffällig ist die anscheinend constante Beteiligung des **Knochenmarks.** Es ist in den langen Röhrenknochen fast stets in zellreiches Mark umgewandelt, weist aber keine so gleichmässige Veränderung auf, wie wir es bei der chronischen lymphatischen Leukaemie finden werden. Die Veränderung betrifft meistens die Röhrenknochen in ihrer ganzen Ausdehnung; seltener sind einzelne Teile (z. B. eine Hälfte der Femurdiaphyse) verschont und im Zustande des normalen Fettmarks. Das Aussehen ist häufiger tiefrot und gallertartig weich (himbeer- oder johannisbeergeléeartig), seltener grau bis rotgrau und fester, wie das Mark der chronischen Lymphaemie. Grüngelbliche Einsprengungen von eiterähnlicher Beschaffenheit kommen zuweilen vor und erinnern an die Befunde des Chloroms. Unregelmässig verstreute Blutungen machen das Bild noch bunter und unübersichtlicher.

Es ist bemerkenswert, dass nicht allein das Mark jugendlicher Personen und das Fettmark der Erwachsenen diese Umwandlung in lymphoides Mark eingeht, sondern ebenso das Mark alter Leute, wie im Fall von Pineles (73jährige Frau).

Am deutlichsten ist die Änderung des Marks in den langen Röhrenknochen zu beobachten, und sie scheint auch hier am stärksten zu sein, während die Beschaffenheit der in der Norm schon rotes Mark enthaltenden kurzen und platten Knochen häufig nur als blass, hellbraun bis ziegelrot vermerkt worden ist.

Von den übrigen lymphatischen Organen des Körpers finden sich am constantesten Vergrösserungen der lymphatischen Organe des Intestinaltractus. Eine gewisse **Tonsillarvergrösserung** ist fast stets vorhanden; sie besteht zum Teil aus Wucherung des lymphadenoiden

Digitized by Google

Gewebes, zum Teil wird sie durch Blutungen verstärkt. Nicht selten sind tiefgreifende Nekrosen, deren Entstehung wir alsbald noch genauer zu betrachten haben werden.

Ebenso wie an den Tonsillen kommen Schwellungen aller übrigen lymphatischen Gebilde an der **Zunge** und am **Gaumen** vor. Zuweilen sind aber auch lymphadenoide Knoten an Stellen beobachtet worden, welche in der Norm sich nicht besonders durch ihren lymphatischen Bau bemerklich machten, und die dann in eine Reihe mit den übrigen versprengt auffindbaren Lymphomen (namentlich in Niere, Leber etc.) zu stellen sind. So beschreibt Askanazy in die Musculatur hinabreichende Knoten an der Zunge, lymphatische Anhäufungen in der Uvula. Zu den häufigsten Localisationen gehören die lymphatischen Einlagerungen in das **Zahnfleisch,** besonders in das der unteren Schneidezähne. **Pharynx** und **Oesophagus** bieten anscheinend selten lymphatische Wucherungen, vielmehr scheinen Blutungen die einzigen Zeichen leukaemischer Veränderung zu sein.

Im **Magen, Dünndarm** und **Dickdarm** erscheinen dafür um so häufiger Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes. Die Localisation dieser Lymphknötchen ist verschieden, indem das eine Mal Magen und Dickdarm, das andere Mal der Dünndarm oder noch kleinere Abschnitte des Tractus allein oder vorzugsweise befallen sind. Ebenso wie in der Mundhöhle besteht hier die Neigung zu oberflächlicher Nekrose mit nachfolgender Bildung von markig umwallten Ulcerationen, die bei Sitz an den Prädilectionsstellen der Typhusgeschwüre grosse diagnostische Schwierigkeiten bereiten können.

Weitere lymphatische Einlagerungen finden sich das eine oder das andere Mal in sämtlichen Organen des Körpers. Besonders bevorzugt sind die grossen Drüsen des Abdomens und vor allem **Leber** und **Nieren.** Die hier sich vorfindenden Lymphome sind oft so klein, dass sie dem blossen Auge nicht erkennbar sind; bei grosser Ausbreitung kleinster, nur mikroskopischer Ansammlungen von Lymphocyten bieten die Organe das Bild allgemeiner Schwellung und Hyperplasie. Constant ist die **Thymus** bei der Section gefunden worden, und zwar häufig im Zustande hochgradiger Vergrösserung (Reimann, Brandenburg), ein Befund, der mit Rücksicht auf den Nachweis der allerersten Leukocytenanlage in diesem Organ, bevor noch irgendwo anders eine Bildungsstätte weisser Blutkörperchen besteht (Beard), von Wichtigkeit zu sein scheint.

Ausser diesen von Blutung und lymphatischer Einlagerung erzeugten Veränderungen bestehen häufig degenerative Processe in den parenchymatösen Organen, zuweilen auch in der Musculatur und im Nervengewebe.

Der Schwund des Fettpolsters ist ein constantes Symptom. Ebenfalls häufig sind fettige Metamorphosen der Herzmusculatur, welche

Digitized by Google

manchmal hohe Grade erreichen. Etwas seltener sind parenchymatöse Hepatitis und fettige Metamorphose der Leber, ein nur ausnahmsweiser Befund ist die acute haemorrhagische Nephritis (Kühnau). Mehrere Male wurden Degenerationsherde in Hirnnerven, besonders Facialisästen und acusticus gefunden. Blutungen im Auge sind als Regel zu betrachten, Blutungen und lymphatische Infiltrationen im Hörlabyrinth und der Paukenhöhle (Schwabach) häufig. Wohl mehr als gelegentliche Complication bestand eine Endocarditis (Englisch, Pollmann, Senator, Cameron und Sänger).

2. Histologischer Befund.

Die Histologie der acut lymphaemischen Deposita ist ausserordentlich einheitlich. Sowohl in den eigentlichen Lymphapparaten (Lymphdrüsen und Follikel des Intestinaltractus) und der Milz, als auch im Knochenmark und den übrigen Organen besteht die leukaemische Zellanhäufung aus Lymphocyten, welche mit der im Blut circulirenden Art übereinstimmen.

Die histologische Structur der Lymphdrüsen weicht ziemlich weit von dem normalen Verhalten ab. Der innere Bau der Drüse ist, soweit es sich um Unterscheidung von Lymphbahnen und zellenerzeugendem Parenchym handelt, bis zu einem gewissen Grade erhalten, nur überwiegen die zelligen Teile bei weitem das die Gefässe führende Stroma. In der Anordnung der Zellen ist eine viel weiterreichende Änderung vorgegangen. Während die normale Drüse nur stellenweise und immer nur im Innern ihrer Knötchen und Markstränge Bezirke lebhafter Zellproliferation (die sogenannten Keimcentren) führt, ist die Lymphdrüse bei der acuten Leukaemie in einen gleichmässigen proliferierenden Zellhaufen verwandelt, der nur einen geringen Bestandteil an typischen, ruhenden kleinen Lymphocyten enthält und fast ausschliesslich aus grossen, sich mitotisch teilenden Lymphzellen (Bendas Lymphogonien) besteht; die Drüse hat im ganzen die histologischen Charaktere des Keimcentrums angenommen (Benda). Es scheint hier eine äusserst lebhafte Ausfuhr von Lymphocyten in das Blut stattzuhaben, so dass es gar nicht zur Ansammlung der die Keimcentra umhüllenden Lymphocytendepots kommt, von denen aus in der Norm, wohl durch einfachen centrifugalen Druck, die kleinen Lymphocyten ins Blut hineingepresst werden. Das trotz der rapiden Lymphocytenzunahme im Blut nur geringe Wachstum der Drüsen spricht gleichfalls für diese Auffassung. Die Zellen, welche die Hauptmasse der Drüsen bilden, sind grosse einkernige Gebilde mit geringem Protoplasma. Sie gleichen in jeder Beziehung den bereits geschilderten grossen Lymphocyten; ihr Kern färbt sich blass, weist (besonders bei

Digitized by Google

Haematoxylinfärbung) ein grobes chromatisches Netz auf; das Protoplasma nimmt basische Anilinfarben zuweilen leidlich an, färbt sich nur sehr schwach mit sauren Farben und besteht aus einem lockeren Wabenwerk, das kurze Ausläufer unregelmässig fetzig in die Umgebung ausstrahlen lässt.

Dem Bau dieser Drüsen vollkommen gleich ist die Zusammensetzung der vergrösserten Lymphfollikel des Intestinaltractus und die der sogenannten „metastatischen" Lymphome, die namentlich in den parenchymatösen Organen und an anderen Orten sitzen, wo man für gewöhnlich keine Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes kennt. Die histologische Untersuchung ergiebt sehr häufig eine Ausbreitung und Massenhaftigkeit der lymphatischen Einlagerung, welche die Betrachtung mit blossem Auge gar nicht vermuten liess.

In den Schleimhäuten reichen die Lymphomknoten oft bis dicht an das Epithel herauf und bis in die Musculatur hinab. Auch sie bestehen aus denselben Lymphocyten, wie man sie im Blute findet, und befinden sich häufig in voller Wucherung. Um die Gefässe herum, vielfach auch in ihrer Wandung sitzen diese Lymphzellenansammlungen. Ihre Grösse wechselt vom kleinsten Knötchen bis zu grossen, mit blossem Auge sichtbaren Tumoren.

Besonders deutlich sind diese Verhältnisse in den Organen des Unterleibes, namentlich in der ihrem Gefässbau nach so genau in mehrere scharf gesonderte Bezirke einteilbaren Leber. Die Zellansammlung beginnt in ihr um die Zweige der Vena portae herum, also interacinös; es bilden sich kleine Lymphome zwischen den Leberläppchen. Hier und da, aber nicht constant, dringen die Lymphzellen nach dem Centrum der Leberläppchen vor und erzeugen auf diese Weise die unscharfe Abgrenzung, welche von altersher als besondere Eigentümlichkeit der leukaemischen Tumoren aufgeführt wird.

In diesen Lymphomen gehen secundäre Veränderungen vor sich, welche zum Teil auf die Eigenart der leukaemischen Erkrankung, zum Teil auf äussere Schädlichkeiten bezogen werden müssen. Das Resultat dieser Einflüsse sind die beiden als Eigentümlichkeiten unserer Affection hervorgehobenen Erscheinungen, Blutungen und Ulcerationen.

1. **Blutungen** sind häufig auf anscheinend ganz gesunden Flächen, z. B. auf dem blassen, nicht geschwollenen Zahnfleische, Gaumen und all den übrigen oben bereits aufgezählten Localitäten. Ebenso häufig sind sie aber im grobveränderten lymphomatösen Gewebe. Das Mikroskop zeigt zwischen beiden Arten eine grosse Übereinstimmung; es ergiebt sich, dass da, wo Blutungen sind, auch stets Anhäufungen von Lymphocyten um die Gefässwände nachgewiesen werden können, so dass der Schluss naheliegt, dass als Vorbedingung der Blutung wohl meist eine Schädigung

Digitized by Google

der Gefässe durch Lymphombildung in ihrer Wand anzusehen ist (Benda). Andere Veränderungen der Gefässe, welche eine leichtere Zerreissbarkeit erzeugen könnten, sind nicht bekannt. Als directe Ursache der Blutung müssen wir traumatische Einwirkung im allerweitesten Sinne des Wortes betrachten, deren ferneren Einfluss auf die veränderten Gewebe wir alsbald noch kennen lernen werden.

2. Nekrosen und Ulcerationen.

Ihrem Sitz nach sind zwei Arten zu unterscheiden: die Nekrosen der Schleimhäute und diejenigen der äusseren Haut. Die ersteren sind in vollkommener Weise von Askanazy geschildert worden. Man unterscheidet am besten zwei Formen:

Die oberflächliche Erosion an der Stelle einer Blutung (von Askanazy im Magen beschrieben). Da auch an der Stelle von Blutungen sich meistens Lymphocyteninfiltrationen befinden, so weicht diese Art von Ulceration nur insofern von der folgenden ab, als die Blutung das Gewebe noch mehr schädigte und zum Verluste der Epitheldecke befähigt machte.

Die Ulceration auf infiltriertem Boden kommt mit besonderer Häufigkeit in der Mundhöhle vor. Hier stellt das Zahnfleisch nach der vortrefflichen Schilderung Askanazys ein vom Epithel bis zum Periost dicht mit den grossen einkernigen Rundzellen gleichmässig erfülltes Gewebe dar, dessen Gefässe voll derselben Lymphocyten sind. Das Epithel, verdünnt, desquamierend, besteht aus locker aneinandergefügten Zellen und wird von polynucleären Eiterzellen (eventuell auch von Mastzellen) durchsetzt. An einzelnen Stellen ist das Gewebe in seiner ganzen Dicke nekrotisch. Diese Stellen sind häufig noch von Epithel und Papillarkörper überdeckt und liegen scharfbegrenzt in den Lymphocytenhaufen eingelassen. Der nekrotische Bezirk zeigt eine diffuse Färbung, er ist gegen die Umgebung abgegrenzt durch eine Kerntrümmer enthaltende Zone; die Randpartien sind von Bakterien durchsetzt.

Zur Entstehung dieser Nekrosen führen wohl stets leichte mechanische Verletzungen, wie sie in der Mundhöhle stets vorkommen. Sie erzeugen im Verein mit den durch das gespannte, zum Teil schon defecte Epithel eindringenden Entzündungserregern in dem pathologischen Gewebe die Nekrose. Nach Abstossung der nekrotischen Oberfläche entsteht eine Ulceration.

Diese einer Nekrotisierung lymphadenoiden Gewebes folgende Ulceration, neben den Blutungen die charakteristischste Eigentümlichkeit der acuten Leukaemie, hat ihren Sitz so gut wie ausschliesslich auf der Schleimhaut des Digestionstractus sowie auf der Nasenrachenschleimhaut; sie befällt in gleicher Weise die aus vorgebildeten Lymphknötchen hervorgegangenen Lymphome wie die an beliebigen Stellen der Mucosa entstandenen, zwischen welchen beiden Arten ja auch weder im Baue noch in der Entstehung ein durchgreifender Unterschied ist.

Digitized by Google

Besonders stark befallen ist die den meisten Traumen ausgesetzte Schleimhaut des Mundes, namentlich am Zahnfleische, häufig auch an der Wange und am weichen Gaumen nebst Uvula. Gar nicht selten erstrecken sich die Ulcera über eine grosse Partie des Darms, mit vornehmlicher Beteiligung einzelner, aber in den einzelnen Fällen verschiedener Abschnitte, einmal eines Teiles des Dünndarms, ein anderes Mal mit besonderer Bevorzugung des Dickdarms.

Seltener als die Schleimhautulcerationen und bei weitem tiefergreifend sind die **Nekrosen und Ulcerationen der äusseren Haut.** Sie finden sich entweder an Stellen früherer cutaner Blutungen, besonders an Druckstellen (Gesäss), aber auch sonst am Körper (Gesicht) oder da, wo grobmechanische Verletzungen (Vesicatorblasen) vorhergegangen sind (Leube und Fleischer); nach Durchbrechung der Haut entstehen ausgedehnte Substanzverluste. Über ihr Zustandekommen fehlen bisher histologische Untersuchungen; nach Analogie der bisher beschriebenen Entstehungsweise zu schliessen, ist es wahrscheinlich, dass auch hier sowohl Blutung als nachher Nekrose und Ulceration an Stellen lymphatischer Infiltrationsherde sich ausbilden. Vielleicht ist hierbei eine gewisse Ähnlichkeit mit der Entstehungsart von Abscessen vorhanden, die, als Folge einer secundären Infection, Benda inmitten von Lymphomen der Niere gefunden hat, so dass auch hier wie bei den anderen Ulcerationen die Ursache in einer accidentellen Schädlichkeit läge.

Fast dasselbe Aussehen wie die hyperplastischen Lymphdrüsen bietet die Milz dar. Ihr normaler Bau ist mehr oder weniger verwischt. Häufig fällt schon bei der Betrachtung mit blossem Auge die unscharfe Begrenzung der Malpighi'schen Körper auf. Noch deutlicher tritt dies unter dem Mikroskope hervor. Das Ausstrichpräparat ergiebt die verschieden grossen einkernigen Rundzellen, die aus dem Blute her schon bekannt sind, meist in denselben quantitativen Verhältnissen wie im Blute; spärlich finden sich andere Elemente (Mastzellen, neutrophile Leukocyten). Im Schnittpräparat ist die Ähnlichkeit mit den Lymphdrüsen eine ausserordentliche, alles ist erfüllt von Lymphocyten, die in Gestalt und Aussehen vollkommen mit denen der Lymphdrüsen übereinstimmen. Nur hier und da sind Reste normaleren Milzparenchyms mit deutlichen Follikeln übrig.

Ein weitaus grösseres Interesse als die bisher beschriebenen Organe beansprucht das Knochenmark. In seiner Veränderung wird ja vielfach der Grund der Leukaemieentstehung gesucht.

Das Mark besteht, entsprechend seinem Aussehen bei der groben Betrachtung, aus reinen Zellanhäufungen. Ein Teil dieser Zellen wird von den im Knochenmark stets vorhandenen roten Blutkörperchen und ihren Vorstufen gebildet. Sie bieten kein grösseres Interesse dar, da

Digitized by Google

— ausser etwaiger Verminderung — sich an ihnen keine Abweichungen (weder der Form noch sonstigen Eigenschaften nach) finden. Von der grössten Wichtigkeit ist dagegen die Art der übrigen zelligen Elemente des Knochenmarks. Von den typischen Elementen, den neutrophilgekörnten Myelocyten, finden sich häufig nur spärliche Reste. Die ganze Masse der Rundzellen des Marks wird von kleinen und grossen Lymphocyten gebildet, die in ihrer typischen Form, als einkernige, körnchenfreie Zellen, sich darstellen und in jeder Beziehung mit den Lymphocyten übereinstimmen, die im Blute kreisen.

Die Veränderungen des Marks bestehen also wie die der übrigen Organe in einer ganz alleinigen Wucherung der Lymphocyten, die in dem beschränkten Raume des Markcanals alles andere ruhende Gewebe verdrängt und ersetzt. Es bildet sich in Wahrheit „lymphoides" Mark.

Das functionierende Parenchym des Knochenmarks bleibt bis auf die mechanische Verdrängung unbeteiligt an dem ganzen Processe, sowie in jedem anderen Organe, z. B. in Leber und Niere, die Parenchymzellen unbeteiligt bleiben an dem Wucherungsprocesse, den die interstitiellen Spuren lymphatischen Gewebes eingegangen sind. Wie gering der Rest normaler Markzellen (Myelocyten Ehrlichs) sein kann, beweisen die Zählungen an Knochenmarksausstrichpräparaten (Bradford und Shaw), die einmal 0·2% neutrophile polynucleäre Zellen, 0·2% Myelocyten und 99% grosse und kleine Lymphocyten ergaben. Eine so starke Metaplasie des Knochenmarks scheint zu den häufigeren Befunden zu gehören. Dass auch geringere Grade vorkommen, beweisen schon die Fälle, in denen noch Reste des normalen Fettmarks zu erkennen sind. Ausserdem sind Fälle beschrieben worden (Benda), in denen anscheinend eine gleichmässige Hyperplasie aller leukocytären Bestandtheile vor sich gegangen war, so dass eine Vermehrung der mononucleären neutrophilen Myelocyten neben derjenigen der Lymphocyten angetroffen wurde.

Den klinischen Ausdruck findet diese Knochenmarksveränderung im Blutbefund, da die Verminderung der neutrophilen polynucleären Zellen als Folge der Beschränkung ihrer Bildung im Knochenmarke aufzufassen ist. Aus dem in der Norm namentlich rote Blutkörperchen und polynucleäre Leukocyten erzeugenden Organe ist hier eine Quelle der Lymphocyten geworden. Die Function des übriggebliebenen Restes des normalen Markgewebes ist nicht aufgehoben, wie die hier und da vorhandenen Eiterungen beweisen, welche stets als typischen Bestandteil des Eiters die polynucleäre neutrophilgekörnte Zelle führen. Es scheint sogar zuweilen eine gewisse pathologische Ausschwemmung aus dem Knochenmark, trotz seines verminderten Myelocytengehaltes, vorhanden zu sein, da in einigen Fällen ein kleiner Procentsatz neutrophiler Myelocyten (bis $^1/_2$%) nachgewiesen wurde (Bradford und Shaw).

Digitized by Google

3. Histiogenese.

Nachdem wir die Histologie der acut-leukaemischen Organveränderungen kennen gelernt haben, bleibt noch die Frage nach dem Entstehungsmodus der Lymphome und der Blutveränderung zu besprechen. Die Erkenntnis, dass es sich hier um eine rein lymphocytäre Affection handelt, vereinfacht die Krankheitsauffassung in ungemeinem Masse. Es bleibt nur der eine Punkt übrig, ob das stets beteiligte Knochenmark etwa der Ausgangspunkt der Leukaemie sei (Neumann), oder ob es sich um eine gleichmässig im ganzen Körper vorhandene Neigung zur Hyperplasie des lymphatischen Gewebes handle (Ehrlich). Für die Entscheidung dieser Frage muss in Betracht gezogen werden, dass in allen Fällen, wo nur das Knochenmark deutliche Veränderungen aufzuweisen schien, doch auch die übrigen lymphatischen Apparate nicht ganz intact waren. Namentlich die so häufige rapide Zunahme der Lymphocytose spricht dafür, dass das Ausbleiben der Anschwellung von Lymphdrüsen und Milz nur auf einer zu raschen Ausfuhr der neugebildeten Zellen beruhe, wodurch die physiologische Übercompensation, die durch Schwellung der Drüsen sich zeigen würde, verhindert wird. Der histologische Befund giebt hinreichende Beweise dafür, dass in diesen nicht vergrösserten Lymphdrüsen und anderen lymphatischen Apparaten eine hochgradige Zellneubildung vor sich geht. Es ist thatsächlich kein einwandfrei beschriebener Fall bekannt, der rein „medullär" gewesen wäre.

Im übrigen hat diese Frage zur Zeit nur eine geringe Bedeutung, da weder die eine noch die andere Ansicht etwas Klärendes für die ganze Pathogenese der Leukaemie beibringt.

Der einzig wichtige Punkt ist die Erkenntnis, dass es sich hier um Lymphocyten handelt. Aus der Kenntnis dieser Zellen leitet sich das Wissen ab, welches wir über die Histiogenese dieser Krankheit besitzen. Zunächst ist von Bedeutung die Thatsache, dass die Lymphocyten keine Wanderzellen sind, und dass sie auch in gar keinem Verwandtschaftsverhältnisse zu den Wanderzellen stehen. Sie können nicht die Gefässe selbständig verlassen und können sich auch nicht an beliebigen Stellen ansiedeln. Nur auf mechanischem Wege, d. h. nur nach Verletzung der Gefässwand gelangen sie aus dem Blutkreislauf in die Gewebe; es ist aber nicht bewiesen, dass diese extravasierten Zellen weiterleben und sich fortpflanzen und einen irgendwie bedeutenden Anteil an der lymphaemischen Gewebebildung (im Sinne von Metastasen) haben. Vielmehr sprechen schwerwiegende Gründe dafür, dass die lymphatischen Anhäufungen sämtlich an Ort und Stelle aus vorgebildeten kleinen (in vielen normalen Organen bisher constatierten) Lym-

Digitized by Google

phocytenhäufchen durch Zellteilung hervorgehen (Ribbert), und dass alle diese Lymphome, von allen Seiten her, ganz gleich, wo sie sitzen, ob in den Drüsen, ob in der Milz, ob im Mark, der Leber, den Nieren oder der Haut etc., in das Blut Zellen abstossen, dass aber nicht der umgekehrte Modus vorkommt, die Ablagerung lymphomatöser Massen aus dem Blute (Pinkus).

Auf den grössten Teil der Beweisgründe für diese Theorie können wir hier nicht eingehen, da sie nicht von der acuten Leukaemie hergenommen sind, sondern teils bei der chronischen lymphatischen Leukaemie, teils an den gewöhnlichen entzündlichen Rundzelleninfiltraten erhoben sind. Es sei nur der Punkt erwähnt, welcher gerade in unseren Fällen leicht zu constatieren ist, dass nämlich das Wachstum der Lymphome in loco statthat, erwiesen durch ihre zuweilen sehr reichlichen Mitosen.

Trotz dieser mitotischen Vermehrung finden wir bei unserer Affection, wie bereits erwähnt, fast ausnahmslos nur sehr kleine Ansammlungen von Lymphzellen. Die Dauer der Krankheit würde es wohl gestatten, viel grössere Ansammlungen regelmässig zu erwarten. Wie aber die Kleinheit der Lymphdrüsen aus der schleunigen Abfuhr ihrer Elemente in das Blut erklärt wird, so können wir auch die Kleinheit der multiplen Lymphome durch die gleiche Abstossung der kaum fertigen Zellen ins Blut deuten, und durch dieses allseitige Ausfliessen der Lymphomzellen ins Blut erhalten wir die einfachste Erklärung des zuweilen rapiden Anstieges der Lymphocytenzahl im Blute.

Den Übergang von Lymphocyten in polynucleäre Leukocyten hat noch niemand beobachtet, und die Annahme Bendas von der Entstehung der polynucleären Leukocyten der Abscesse inmitten von Nierenlymphomen durch Umbildung der Lymphocyten dieser Lymphome ist schon seit langem widerlegt durch den Nachweis der stets polynucleären Eiterung auch bei hochgradigster Lymphaemie.

c) Ätiologie.

Das ganze Krankheitsbild und der rasche, unheilvolle Verlauf der acuten Leukaemie machen den Eindruck einer acuten Infectionskrankheit. Der pathologisch-anatomische Befund mit seinem einzigen, allen anderen Erscheinungen zur Grundlage dienenden Symptom der Lymphocytenanhäufung spricht gleichfalls nicht dagegen. Seit jeher werden denn auch Beweise für diese Anschauung gesucht, und einzelne Bakterienfunde schienen ihr eine Stütze zu verleihen. Immer wieder ist aber bei kritischer Betrachtung das Unzulängliche der Beweisführung erkannt worden. Die einzige Thatsache, welche ernstere Beachtung erfordert, ist die so häufig citierte Beobachtung von Obrastzow, der bei dem Pfleger eines an

Digitized by Google

acuter Leukaemie gestorbenen Mannes nach kurzer Zeit dieselbe Krankheit ausbrechen sah. Es ist aber auch hier die Annahme eines zufälligen Zusammentreffens nicht abzuweisen, zumal, mit Ausnahme einiger familiären Erkrankungen, von denen eine Anzahl bei der Pseudoleukaemie (S. 89) angeführt ist, sogar bei der innigsten Berührung nie wieder derartiges constatiert werden konnte. Nicht einmal in Askanazys Fall, der eine gravide Frau betraf, wurde ein Übergang der Krankheit auf das Kind beobachtet.[1]) Andererseits spricht gegen eine Infection die Beobachtung einzelner Fälle von acuter Leukaemie bei Neugeborenen, indessen fragt es sich in diesen Fällen immer — ausser der Möglichkeit der Infection intra partum —, ob bei dem labilen Leukocytensystem des Neugeborenen die Blut- und Organveränderung wirklich dieselbe Bedeutung hat wie beim Erwachsenen.

In ein neues Stadium schien die Frage nach dem Erreger und dem Infectionsmodus bei der Leukaemie durch die Angaben Löwits zu treten, auf welche wir bei der chronischen Leukaemie näher eingehen werden, und von denen hier nur erwähnt sei, was auf die acute Leukaemie Bezug hat. Löwit glaubte mit einer eigenen Färbemethode in den Lymphocyten, und zwar meistens in deren Kernen, eigentümliche charakteristische Gebilde nachgewiesen zu haben, welche er als einzellige tierische Lebewesen, als Haemamoeben, anspricht. Sie finden sich häufiger in den blutbildenden Organen (Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark) als im Blute selbst und liegen meistens in volllebendigen, manchmal sogar in mitotischen Zellen, fehlen dagegen in solchen, welche einer Destruction verfallen sind.

So stehen wir in der Erforschung des Erregers der acuten Leukaemie erst im Anfange unseres Wissens. Aber auch in Bezug auf die prädisponierenden Momente sind unsere Kenntnisse noch ziemlich beschränkt. Das jugendliche Alter und das männliche Geschlecht ist häufiger befallen (cf. S. 11), eine Thatsache, welche wir beim Chlorom in verstärktem Masse werden wiederkehren sehen. Die lymphatische Leukaemie des Kindesalters scheint meistens einen rascheren Verlauf zu haben. Meistens ist eine bestimmte Schädlichkeit nicht nachzuweisen. Die Patienten leben in guten Verhältnissen, ohne sich Überanstrengungen auszusetzen. Einmal wird, wie beim Scorbut, eine gemüsefreie Ernährung erwähnt (Bradford und Shaw); mehrmals ist hochgradige Anaemie, entkräftendes Stillen, Influenza (Litten) voraufgegangen, in deren Verlauf sich plötzlich die Zeichen der acuten Leukaemie einstellten.

---

[1]) Die Fälle von Sänger und von Cameron, welche bei chronischer Leukaemie der Mutter die Kinder gesund zur Welt kommen sahen, lassen keine sichere Entscheidung über die Art der Leukaemie zu, beweisen aber ebenfalls, dass kein Übergang der Blutkrankheit von der Mutter auf das Kind stattfindet. Aus dem Tode des Kindes nach Anlegen an die Brust der leukaemischen Mutter (Camerons Fall) lässt sich kein weiterer Schluss ziehen.

Digitized by Google

Es ist wohl möglich, dass in diesen Fällen aus der einfachen reparatorischen Hyperplasie der blutbildenden Organe (namentlich des Knochenmarks) sich durch einen erhöhten, vielleicht specifischen Reiz die leukaemieerzeugende Beschaffenheit herausbildete (Neumann). Für diese Anschauung werden die Fälle angeführt, in denen eine schwere Anaemie in acute Leukaemie übergegangen ist. Strauss, welcher vor allem diese Ansicht vertritt, betrachtet die relative Lymphocytose bei der perniciösen Anaemie (cf. Heft II dieses Teiles) als eine weitere Andeutung, dass die perniciöse Anaemie eine Vorstufe der lymphatischen Leukaemie sein könne. Als weitere Stütze dieses Erklärungsversuches dient die Annahme eines gemeinsamen Ursprungs, einer gemeinsamen Bildungsstufe für die Lymphocyten und die roten Blutkörperchen. Diese gemeinsame Abstammung ist indessen nicht bewiesen und auch nicht wahrscheinlich. Zur Klarlegung dieses schwierigen Problems bedarf es vor Allem vermehrter und nach allen Seiten hin durchgearbeiteter casuistischer Beiträge. Jede neue Arbeit eröffnet hier neue Ausblicke (Brandenburg, Nägeli, Loewy und Schur, Paviot), welche zeigen, wie gering noch unsere Kenntnisse von den Rundzellen im Knochenmark sind.

d) Diagnose.

Die acute lymphatische Leukaemie ist nicht seltener als die übrigen Leukaemieformen, wie aus der grossen Zahl der Beobachtungen hervorgeht, welche im letzten Jahrzehnt veröffentlicht worden sind. Bei der Neuheit des Krankheitsbegriffes darf es wohl als wahrscheinlich angesehen werden, dass auch hier und da noch ein Fall als schwere Purpura, als Scorbut, Morbus Werlhofii und ähnliches beschrieben ist, der eigentlich der acuten Leukaemie zugehört. Dafür sprechen wenigstens die gar nicht so seltenen Purpurafälle, in deren Blut mehr oder weniger hohe Grade von Leukocytenvermehrung gefunden worden sind (Denys).

An die Spitze aller diagnostischen Bemerkungen muss der Satz gestellt werden, dass das Vorhandensein einer acuten Leukaemie nur durch den **Nachweis der Blutveränderung** mit Sicherheit erkannt werden kann, denn einerseits giebt es Fälle mit Haut- und Schleimhautblutungen, die nur durch den normalen Blutbefund sich unterscheiden lassen, andererseits sind eine Reihe von Fällen bekannt, wo nach aleukaemischem Verlauf (mit genauer Feststellung, dass es sich nur um eine schwere Anaemie gehandelt habe) plötzlich kurz vor dem Tode eine hochgradige leukaemische, aber durch kein neues klinisches Zeichen angekündigte Blutveränderung einsetzte (Körmöczi).

Wenn einzelne typische Symptome in besonderer Stärke vorhanden sind, bei kolossalem Milztumor oder grossen Drüsenschwellungen, bei

Digitized by Google

besonders starker Zahnfleisch- und Mundschleimhautveränderung mit auffallend blassem gedunsenen Gesichte, bei heftigsten Blutungen, unregelmässigem oder gar keinem Fieber, wird es gelingen, schon aus den klinischen Symptomen die in Betracht kommenden ähnlichen Affectionen (Abdominaltyphus, Scorbut, Trichinosis) auszuschliessen und zur richtigen Erkenntnis zu gelangen. Bradford und Shaw erklären, dass sie, nachdem ihr erster Fall richtig diagnosticiert worden war, alle späteren mit Leichtigkeit erkannt hätten.

Geringere Grade aller Symptome können allein für sich die Diagnose nicht zu stellen erlauben. Nur ein Zeichen vermag die Diagnose mit Sicherheit zu begründen: der Blutbefund. Eine so starke und progrediente Lymphocytenvermehrung (cf. Tab. S. 17) kommt nur bei der lymphatischen Leukaemie vor, allerdings sowohl bei der acuten wie bei der chronischen Form, und in der That ist es nicht möglich, allein nach dem Blutbefunde diese beiden Affectionen streng zu trennen. Eine Zeitlang ist freilich der grosszellige Charakter der Lymphocytenvermehrung als bezeichnend für die acute Leukaemie und für acute Exacerbationen der chronischen angesehen worden; nachdem aber sowohl acute Leukaemieen mit ausschliesslicher Vermehrung der kleinen Lymphocyten, als auch chronische mit Vermehrung der grossen Zellen bekannt geworden waren, konnte dieses Merkmal nicht mehr entscheidend bleiben (A. Fraenkel). Die klinischen Differenzen: der allgemeine Aspect, die geringere Milz- und Drüsenschwellung, der rapide Verlauf unter Blutungen und Ulcerationen bieten ausreichende Unterscheidungszeichen von der chronischen Leukaemie; von der acuten Exacerbation einer solchen ist aber eine strenge Scheidung aus rein objectiven Gründen zuweilen unmöglich und kann dann nur durch die Anamnese begründet werden.

Über das Bestehen einer acuten Pseudoleukaemie, von welcher die acute lymphatische Leukaemie unterschieden werden müsste, lässt sich bisher nichts Sicheres aussagen. Die wenigen vorhandenen Beschreibungen einer so zu nennenden Krankheit sind zum Teil zu ungenau und berücksichtigen namentlich den Hauptpunkt, den Blutbefund, zu wenig. Dies gilt auch für die beiden von Ebstein in seiner grundlegenden Arbeit beschriebenen Fälle. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass eine ganze Zahl dieser Fälle der acuten lymphatischen Leukaemie zugerechnet werden können. Im Falle Colemans wurden 11.200 Leukocyten (darunter 40% Lymphocyten) gezählt. Der histologische Befund der ausgebreiteten und grossen Lymphombildungen war durch den Mangel an Zellteilungen auffallend.

Die Beziehungen des Chloroms zu unserer Affection werden wir noch im Folgenden kennen lernen.

Digitized by Google

Durch Zuhilfenahme des Blutbefundes ist es ohne weiteres möglich, alle übrigen ähnlichen Krankheiten auszuschliessen.

Die in Betracht kommenden Affectionen sind zunächst einmal die dem Verlaufe nach ähnlichen, mit Status typhosus einhergehenden Leiden. Vor allem ist es der Abdominaltyphus selbst, welcher im allgemeinen Habitus und zuweilen auch mit seinen Decubitalgeschwüren an der Haut und im Digestionstractus nicht nur am Krankenbette, sondern auch auf dem Obductionstische leicht mit unserer Krankheit verwechselt werden kann. Die anatomische Unterscheidung zwischen lymphatisch-leukaemischen und typhösen Geschwüren, namentlich im Darm, muss, wenn vom Bacillenbefund abgesehen wird, thatsächlich nicht selten unmöglich sein.

Ferner bieten bis zu einem gewissen Grade ähnliche Erscheinungen Affectionen dar, welche in das Gebiet des Erythema multiforme und toxicum fallen. Es sind dies einmal diejenigen Formen, welche mit Haut- und Schleimhautblutungen einhergehen, die gewöhnliche Purpura rheumatica, der Morbus maculosus Werlhofii, die septischen Erytheme. Sodann erythematöse und haemorrhagische Affectionen, welche mit Ulceration und Nekrose im Munde einhergehen, und zu denen neben unschuldigen und durch den leichten Verlauf unterscheidbaren Fällen von Erythema multiforme bullosum namentlich der Scorbut zu rechnen ist. Besonders interessant ist hierbei der bereits erwähnte Fall eines 17jährigen Kranken mit acuter Leukaemie, welcher nie oder nur selten frisches Gemüse genossen hatte, ein Ausfall in der Ernährung, welcher unter den Ursachen des Scorbuts immer an erster Stelle genannt wird. Die Unterscheidung ergiebt — ausser dem Blutbefunde — die histologische Untersuchung, da bei der Leukaemie die Ulcera durch den Zerfall der charakteristischen lymphadenoiden Neubildungen zustande kommen. Indessen finden sich auch bei vielen anderen Blutungen aus haemorrhagischer Diathese mehr oder weniger starke Lymphocytenhaufen in der Nähe.

All diese Ähnlichkeiten und Übereinstimmungen führen zu der Vermutung, dass bei einer Anzahl der als Morbus maculosus, Scorbut etc. angesehenen Fälle es sich ebenfalls um acute lymphatische Leukaemie gehandelt habe, umsomehr, als ja — trotz geringer Aufmerksamkeit für den Blutbefund — bei einigen Fällen dieser unklaren haemorrhagischen Affectionen thatsächlich Vermehrungen der Leukocyten im Blute erwähnt sind (Denys, Zimmermann). In dieser Ansicht werden wir bestärkt durch Fälle, welche zuerst unter dem Bilde schwerer Anaemie verliefen, und in denen wenige Tage vor dem Tode erst eine rapid einsetzende leukaemische Blutveränderung entdeckt wurde (Litten, Körmöczi, Waldstein). Ob diese Fälle von Anfang an als Leukaemien aufgefasst werden müssen, oder ob der leukaemische Blutbefund nur das Symptom einer

Digitized by Google

in ihrer Natur noch unklaren Affection darstellt, lässt sich bei der mangelhaften Einsicht in das Wesen aller dieser Processe heute noch nicht entscheiden. Jedenfalls zwingen diese Vorkommnisse zu immer eindringlicherer Betonung der von Mosler bereits vor fast 40 Jahren ausgesprochenen Regel, in jedem Falle unklarer, auf das Blut hinweisender Krankheiten in **kurzen Zwischenräumen** immer wieder eine **genaue Blutuntersuchung** vorzunehmen.

e) Prognose.

Die Prognose der acuten lymphatischen Leukaemie scheint absolut ungünstig zu sein. Bisher ist noch kein Fall bekannt, wo nach Feststellung der Diagnose durch Nachweis der Blutveränderung der Kranke länger als einige Wochen am Leben geblieben wäre. Die Krankheitsdauer kann in ihrem kürzesten Falle wenige Tage betragen, wie sich namentlich bei den Fällen mit Sicherheit aussagen lässt, wo eine auf ihren Blutbefund genauer untersuchte Anaemie das Leiden einleitet. Bei dem häufig schleichenden und entweder so gut wie symptomlos oder unter dem Bilde einer landläufigeren Krankheit verbrachten Beginne der Leukaemie dürfte aber eine absolute Aussage über die Krankheitsdauer oft nicht möglich sein. Nicht allein genaue Kenntnis aller in Betracht kommenden Organe (Drüsen, Milz, sichtbare Schleimhäute und Tonsillen) sind für die Feststellung, dass nicht schon in die symptomfreie Zeit der Beginn der leukaemischen Veränderung fiel, erforderlich, sondern ganz besonders ist hier die Kenntnis und genaue Analyse des mikroskopischen Blutbefundes zu verlangen.

Über die Länge der Zeit, bis zu welcher eine Leukaemie noch als acut angesehen werden darf, werden wir bestimmte Angaben nicht machen dürfen. Als Durchschnitt mag eine Dauer von 4—6 Wochen gelten, doch giebt es reichliche Abweichungen von dieser Mittelzahl. Als längsten Zeitabschnitt für die Dauer der acuten Leukaemie hat Ebstein 9 Wochen angegeben, indessen sind unzweifelhaft hierher gehörige Fälle mit mehrmonatlichem Verlaufe bekannt. Der ganze Habitus der Erkrankung wird viel mehr ausschlaggebend sein als eine bestimmte Spanne Zeit, welche nur empirisch aufgestellt wurde und durch jede neue Beobachtung umgestossen werden kann.

Nur wenige Male ist in dem progredienten Verlaufe der Krankheit eine starke Remission (mit allgemeiner Erholung und mit Rückkehr der Blutveränderung bis nahe zur Norm, so dass an die Möglichkeit der Heilung gedacht werden konnte) beobachtet worden. Immer trat jedoch nach kurzer Zeit das anfängliche Leiden wieder hervor und führte, dann noch rapider fortschreitend als in der ersten Attaque, zum tötlichen Ausgange.

Digitized by Google

Mehrmals wurde der Tod durch intercurrente secundäre, in ihrer Entstehung meistens durch das Grundleiden bedingte septische Infectionen beschleunigt; auch durch eine complicierende Pneumonie ist einige Male der Tod herbeigeführt worden.

Bei uncompliciertem Verlaufe erfolgt der Tod entweder durch Erscheinungen, welche zum Krankheitsbilde gehören, namentlich Blutungen, beschleunigt, oder unter allmählichem Schwunde der Kräfte im Collaps.

f) Therapie.

Bisher ist es noch auf keine Weise geglückt, dem verderblichen Verlaufe des Leidens Einhalt zu thun. Die Mittel, welche bei der chronischen lymphatischen Leukaemie und namentlich bei der mit dieser so nahe verwandten Pseudoleukaemie mit einer gewissen Aussicht auf Erfolg verwendet werden, lassen völlig im Stiche. So ist es mit dem Arsenik, so ist es mit den organotherapeutischen Massnahmen, die in interner und subcutaner Verwendung von Knochenmark-, Thyreoidea- und ähnlichen Präparaten versucht worden sind. Auf die bemerkenswerte aber schnell vorübergehende Beeinflussung des Blutbefundes durch Injectionen defibrinierten Blutes, von Organextracten und chemischen Körpern (Spermin, Zimtsäure) werden wir bei der Besprechung der chronischen Leukaemie, bei welcher sie fast ausschliesslich angewandt worden sind, eingehen.

Die weitere Erforschung der Ätiologie lässt auch therapeutische Fortschritte von der Zukunft erwarten. Bisher müssen wir durch die üblichen localen Massnahmen die Leiden der Kranken zu erleichtern suchen, ohne die Hoffnung, dem Processe Stillstand zu gebieten. Locale Behandlung erfordern die Munderscheinungen, die Nekrosen an Haut und Schleimhaut, welche auch häufig durch sorgfältige Wartung gebessert werden (Kübler); namentlich ist jede Schädlichkeit zu vermeiden, welche zu dem so leicht eintretenden und so verderblichen Decubitus führen kann; aber im ganzen ist, wie Gilbert und Weil sich treffend ausdrücken, das Können des Arztes erschöpft mit der Stellung der Diagnose, welche zugleich die ungünstigste Prognose bedeutet; therapeutisch sind wir machtlos.

Digitized by Google

Anhang: Das Chlorom.

Ausserordentlich nahe Beziehungen verbinden mit der acuten lymphatischen Leukaemie die in vereinzelten Fällen bereits seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts beschriebene Affection, welche unter dem Namen Chloroma (King), Chlorolymphom (Waldstein) oder grüner Krebs (cancer vert d'Aran) bekannt ist. Ihr eigentliches Wesen ist erst durch neuere Arbeiten (v. Recklinghausen, Dock, Paviot, Lang) aufgeklärt worden.

Die klinischen Haupterscheinungen bilden Exophthalmus durch retrobulbäre Lymphombildung, Taubheit, Schwellung der Occipital- und Temporalgegend; dabei besteht früher oder später auftretende Leukaemie meist rapiden Verlaufes, mit denselben Erscheinungen, die wir bereits bei der acuten Leukaemie kennen gelernt haben, und unausbleiblich tötlicher Ausgang.

Den Namen erhielt die Krankheit von der grünen Farbe der pathologischen Neubildung, einer Färbung, deren vereinzeltes und spärliches Vorkommen wir bereits hier und da in einem Falle von sonst typischer acuter Leukaemie, namentlich als Knochenmarksveränderung, erwähnt haben.

Die Krankheit ist viel seltener als die acute Leukaemie. Sie bevorzugt das Kindesalter und das männliche Geschlecht, noch mehr als wir dies bei der acuten Leukaemie gefunden haben. Eine unmittelbare Ursache des Leidens lässt sich bisher nicht nachweisen, wenn man nicht die vereinzelte Notierung eines Traumas am Auge (Hillier) als solche ansprechen will. Meistens mag die schwächliche, lymphatische Constitution der Kinder eine Prädisposition für die Erkrankung geschaffen haben.

Das erste auffällige Symptom pflegt der **Exophthalmus** zu sein, meistens verbunden mit heftigen Schmerzen in der Augenhöhle. Bald treten Schwerbeweglichkeit des Bulbus oculi und Sehstörungen ein. Nach kurzer Zeit entstehen um das Auge herum harte Schwellungen mit glatter Oberfläche, durch die Augenlider hindurch fühlbar, in einem Falle beim Recidiv nach Exstirpation des Bulbus als graugelbe Tumoren sichtbar (Hillier).

Digitized by Google

Im Augenhintergrunde finden sich Retinalblutungen und weissliche Infiltrate.

Gleichzeitig mit den Orbitaltumoren entwickeln sich symmetrische harte **Anschwellungen der Temporalgegenden,** es tritt Schwerhörigkeit und völlige Taubheit ein, Benommenheit, zuweilen leichte Störungen der Gleichgewichtsempfindungen (schwankender Gang). Währenddessen macht allmählich die normale Hautfarbe einer auffälligen, wachsartigen Blässe Platz, die Kranken magern ab und verfallen. Die Lymphdrüsen und die Milz schwellen an; zuweilen besteht sternaler Druckschmerz. Das Blut ist oft von der ersten Untersuchung an **lymphaemisch** oder wird es erst plötzlich kurz vor dem Tode (Waldstein, Paviot und Fayolle), während es anfangs keine Veränderung oder nur Zeichen hochgradiger Anaemie aufwies. Auch hier ist, wie bei der acuten Leukaemie, die häufige Vermehrung besonders der grossen Lymphocytenformen hervorzuheben. **Blutungen** aus Haut und Schleimhäuten (Auflockerung und leichtes Bluten des Zahnfleisches) nähern das Bild immer mehr dem von der acuten Leukaemie her bekannten.

Die erwähnten Tumoren der Orbita und der Schläfengegend sind nicht unbedingt nötig für das Krankheitsbild. Sie fehlen in einzelnen Fällen, und die Krankheit verläuft dann allein unter dem Bilde hochgradiger Anaemie und rapiden Kräfteverlustes zum Tode. Das einzige während des Lebens wahrnehmbare Zeichen des Chloroms war in einem dieser Fälle die Grünfärbung des Urins (Waldstein).

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind im allgemeinen die der acuten Leukaemie, zu denen noch eine Anzahl nur dem Chlorom eigener Befunde kommen.

Die auffallendste Eigentümlichkeit ist die **grüne Farbe** der Tumoren. Ferner ist in hohem Grade charakteristisch die schon klinisch zum Ausdruck gelangende Lymphombildung am Gesicht und Schädel. Besonders befallen ist das Knochensystem. Das Knochenmark ist oft, wenn auch anscheinend nicht constant afficiert; es ist ersetzt durch eine grünliche, häufiger rein erbsengrüne Masse von etwas vermehrter Consistenz (cf. die Bilder in dem Werk von Dressler). Ausgebreiteter und massiger sind die Veränderungen um die Knochen herum. Lymphocytäre grüne Geschwülste umlagern, unter oder in dem Periost respective der Dura mater gelegen, alle Gesichts- und Schädelknochen. Die Suturen werden auseinandergedrängt, wobei der Knochen selbst nur wenig angegriffen wird, durch alle Öffnungen wächst die Neubildung hindurch, erfüllt Orbita und Paukenhöhle.

Ähnliche Umhüllungen mit der Chlorommasse bieten Innen- und Aussenseite der Wirbelsäule, Rippen, Brustbein, Becken und Schultergürtel und zum Teile auch die langen Knochen dar, so dass trotz der

Digitized by Google

geringen Zahl der Beobachtungen die Ergriffenheit fast jedes Knochens ein- oder mehrmals notiert wurde. Das Mark der Röhrenknochen, erbsengrün wie das der übrigen, kann grosse Mengen Charcot-Leyden'scher Krystalle enthalten, ein Befund, der bei der lymphatischen Leukaemie fehlt, und dessen Vorhandensein im Zusammenhalt mit der Guajacreaction (cf. S. 42) sehr dafür spricht, dass wohl noch andere Zellelemente als Lymphocyten am Aufbau der Chlorommassen beteiligt sein müssen.

Die lymphatischen Organe sind fast ebenso stark afficiert wie das Knochensystem. Es bestehen grüne Lymphdrüsenschwellungen, vornehmlich im Bereiche von Kopf und Hals, Tumoren an Zunge, Gaumen, Pharynx; die Speicheldrüsen sind durchwuchert von lymphatischem Gewebe (Parotis, Submaxillaris), Thymus und Pancreas zum Teile ersetzt durch grüne Massen. Peyer'sche Plaques und Lymphfollikel des Darms sind oft geschwellt, zuweilen erodiert und von Haemorrhagieen durchsetzt, graugrün; Milz vergrössert durch Vermehrung des Lymphgewebes. Nieren und Leber enthalten grüne Lymphome, zum Teile oberflächlich, zum Teile mitten in das Parenchym hineingesprengt. In der Leber ist, analog dem Verhalten der acutleukaemischen Infiltrate, von den grünen Rundzellhüllen nur der Gefässbaum der Vena portae begleitet, während die Zweige der Vena hepatica frei bleiben (Paviot). In den Lungen und der Pleura befinden sich Tumoren der gleichen Art. Frei ist regelmässig nur das Nervensystem; die von ihm ausgehenden Erscheinungen (Blindheit, Taubheit, Lähmungen) sind meistens auf Compression durch aufgelagerte Chlorommassen oder auf die Zerstörung der nervösen Endapparate zurückzuführen.

Der histologische Bau ist der eines Lymphoms, bestehend teils aus kleinen, teils aus grossen einkernigen Rundzellen, die in ein zartes Reticulum eingelagert sind. Der grüne Farbstoff erscheint in der Form kleiner, in den Zellen des Tumors selbst gelegener, stark lichtbrechender Körnchen, deren Reactionen für eine fettähnliche Zusammensetzung sprechen. Er ist anfangs schön grün, oder wird es nach kurzer Berührung mit der äusseren Luft, bekommt dann einen schmutzigen Ton und erhält sich entweder so mehrere Tage lang oder verschwindet bald an der Luft, ist dann aber durch Ammoniaklösung wieder herstellbar (Paviot und Hugounenq). In Alkohol tritt eine Entfärbung bis zu Schmutziggrau ein. Der Farbstoff löst sich in absolutem Alkohol und Äther und färbt sich dunkel mit Osmiumessigsäure (1%); er giebt keine Eisenreaction (Höring); er färbt alte **Guajactinctur** sofort blau, wird selbst darin blau und behält (in Schnitten) diese Farbe 10 Minuten lang. Darnach entfärbt sich zuerst das Gewebsstück, dann blasst auch die Guajactinctur zu schmutzigem Gelbgrün ab. Dieselbe Reaction giebt

Digitized by Google

die Conservierungsflüssigkeit. Durch Eintauchen in kochendes Wasser verliert der Tumor diese oxydierende Eigenschaft. Eine ähnliche Reaction giebt das Chlorom mit Paraphenylendiamin, welches 20—30 Minuten lang stark violett gefärbt wird (Paviot und seine Mitarbeiter). Diese Reactionen giebt nicht das Chlorom allein; sie sind vielmehr das Gemeingut vieler rasch wachsenden Geschwülste. Die Guajacreaction tritt aber auch bei dem zellreichen Knochenmark der perniciösen Anaemie ein (Naegeli), während sie in lymphocytenreichen Organen fehlt (Brandenburg).

Die Diagnose des Chloroms ist in den älteren Fällen meistens erst nach dem Tode gestellt worden, weniger wegen der Verwechslungsmöglichkeit mit anderen Leiden, als wegen des ungewohnten klinischen Bildes, das von vornherein die Affection als etwas Neues, noch Unbekanntes erscheinen liess. Grosse Ähnlichkeit mit dem Chlorom haben nur die gleichfalls sehr seltenen Fälle von symmetrischer Erkrankung der Speichel- und Thränendrüsen, die ja auch in das pathologisch-anatomische Gebiet der lymphatischen Hyperplasieen hineingehören. Sie unterscheiden sich durch ihre längere Dauer und die relative Milde des Verlaufes. Wir werden sie bei der Besprechung der chronischen lymphatischen Leukaemie, respective der Pseudoleukaemie, noch näher zu betrachten haben.

Die Prognose des Chloroms ist stets ungünstig. Nach mehrwöchentlicher bis mehrmonatlicher Dauer erfolgte der Tod.

Die Therapie ist so erfolglos wie bei der acuten Leukaemie. Versuche zur operativen Entfernung (Hillier) missglückten.

Digitized by Google

B.

Die chronische lymphatische Leukaemie.

Unter den Begriff der chronischen lymphatischen Leukaemie fallen diejenigen Krankheitsfälle, welche in mehrmonate- bis jahrelanger Dauer unter Hyperplasie lymphatischer Apparate und Vergrösserung der Lymphocytenzahl im Blute verlaufen. Dieser Typus ist bereits von Virchow aufgestellt worden; seine Grenzen sind von Neumann und Ehrlich, gemäss den ihnen zu dankenden Fortschritten unserer Kenntnisse, schärfer umrissen worden. Trotz dieser von vornherein stets histiogenetischen Begriffsbestimmung finden wir, namentlich in älterer Zeit, häufig Fälle, in denen die Entscheidung über die Art der Leukaemie viel mehr nach anderen klinischen Zeichen als nach der Blutlymphocytose, namentlich nach dem Vorhandensein oder Fehlen der Drüsen- und Milzschwellung getroffen worden ist. Ferner treffen wir eine grosse Zahl von Fällen an, welche nach der üblichen klinischen Auffassung als Pseudoleukaemie oder malignes Lymphom (d. h. eine der lymphatischen Leukaemie ganz gleichende Affection ohne oder mit mässiger Veränderung des Zahlenverhältnisses der weissen zu den roten Blutkörperchen) bezeichnet werden, in denen aber doch eine lymphatische Veränderung des Blutes bei Anwendung der modernen Färbemethoden sich erkennen lässt.

Wenn wir die Anschauung der oben genannten Forscher im Auge behalten, so werden wir weder im ersteren Falle nach den groben klinischen Symptomen, z. B. nur auf das Vorhandensein der Lymphdrüsenschwellung hin, die vorliegende Leukaemie sogleich als lymphatisch ansprechen, noch im zweiten Falle die Diagnose einer lymphatischen Leukaemie ausschliessen dürfen.

Wir müssen vor allem den Satz, der sich uns für die Diagnose der acuten lymphatischen Leukaemie ergeben hat, auch hier als den leitenden Faden unserer Erörterungen ansehen, dass die Entscheidung über das Vorhandensein und die Art einer Leukaemie nur begründet sein darf auf die Erkennung der typischen Blutveränderung, und dass die übrigen klinischen Erscheinungen erst in zweiter Linie stehen.

Digitized by Google

Wir kommen hier auf den Gedankengang zurück, welcher in der Einleitung bereits kurz gestreift wurde, der aber, soweit es unseren Kenntnissen nach möglich ist, zunächst klar zu Ende geführt werden muss, ehe wir in die Besprechung der chronischen lymphatischen Leukaemie eintreten.

Als das einzige absolut sichere Merkmal für die Diagnose der Leukaemie wird von jeher der Blutbefund betrachtet. Alle übrigen Symptome wurden als nicht beweisend angesehen, seit Fälle bekannt geworden waren, die in allen Stücken leukaemischen gleichen, nur eine stärkere Vermehrung der weissen Blutkörperchen vermissen liessen und daher den Namen Pseudoleukaemie erhalten haben. Allerdings sind die Fälle von Pseudoleukaemie, welche dem Typus der malignen Lymphome entsprechen, auch klinisch häufig sehr verschieden von der durchschnittlichen lymphatischen Leukaemie. Es bestehen aber alle Übergänge von diesem mehr den Anschein einer localen Lymphdrüsenvergrösserung tragenden Typus des malignen Lymphoms bis zu den völlig dem Typus lymphatischer Leukaemie gleichenden Formen der Pseudoleukaemie.

Während nun in einer Reihe von extremen Fällen die klinische Unterscheidung leicht ist, wissen wir schon seit langer Zeit, dass eine gewisse leichtere Blutveränderung auch bei der Pseudoleukaemie nicht selten gefunden wird, so dass häufig mehr nach dem Gefühl als nach sicheren Normen die Grenze angesetzt werden musste. Daher betrachtet eine Reihe von Forschern, nach den Erfahrungen der letzten Jahre urteilend, die vorhandene Leukocytenvermehrung weder als charakteristisch für Leukaemie, noch als einen Gegengrund gegen die Annahme einer Pseudoleukaemie. Sogar hochgradige Lymphocytosen werden zuweilen als irrelevant für die Unterscheidung bezeichnet.

Der aus dieser Unsicherheit sich mit Klarheit ergebende Schluss ist die Unmöglichkeit, vom histiogenetischen Standpunkte aus die lymphatische Leukaemie streng von der Pseudoleukaemie zu trennen, und die schon mehrmals betonte Notwendigkeit, diese beiden Affectionen als nahe Verwandte, durch die gleiche Histiogenese vereint, in einer Krankheitsgruppe zusammenzufassen.

Durch das gemeinsame Band der Lymphombildung und der Blutlymphocytose werden in dieser Gruppe sehr verschiedene klinische Bilder vereinigt. Es lassen sich unter ihnen zwei Grundtypen nebeneinanderstellen, von denen der eine die Fälle mit hochgradiger Lymphocytenvermehrung umgreift:

wahre lymphatische Leukaemie,

Digitized by Google

der andere diejenigen Fälle, welche keine augenfällige Verschiebung des Verhältnisses W : R darbieten:

lymphatische Pseudoleukaemie.[1])

Eine scharfe Grenze ist zwischen diesen beiden Stadien nicht zu ziehen. Daher kann, wenn wir (wie bisher überall in unseren Ausführungen) dem Blutbefund die erste Stelle unter allen klinischen Zeichen einräumen, eine zahlenmässige Angabe, bis zu welchem Verhältnis W : R ein Fall noch als wahre Leukaemie zu betrachten sei, nur einen beschränkten Wert haben. Im allgemeinen liegt das Grenzgebiet in den Zahlen W : R = 1 : 100 bis 1 : 200. Kleinere Quotienten wären der Pseudoleukaemie zuzuzählen, grössere der wahren Leukaemie.

Das Vorhandensein der Lymphocytose bei diesen Krankheiten gestattet, sie von einigen klinisch scheinbar völlig gleichen Affectionen zu unterscheiden, denen dieses Symptom fehlt. Wir müssen bei Abwesenheit dieser Lymphocytose die Wahrscheinlichkeit einer anderen Ätiologie der Lymphombildung ins Auge zu fassen — eine Wahrscheinlichkeit, welche in allen Fällen, wo der Obductionsbefund erhoben werden konnte, bisher zur Gewissheit gemacht wurde.

Was die Fälle ohne Lymphocytose betrifft, so liegen zwei Möglichkeiten vor:

1. dass es sich um ein Stadium der Lymphaemie handelt, in welchem wegen zu kurzer Dauer des Processes die Blutveränderung noch nicht eingetreten ist — oder um ein mit septischer Infection complicirtes, meistens terminales Stadium, in welchem die vorher dagewesene Lymphocytose nicht mehr vorhanden ist;

2. dass es sich in der That um ein anderes Leiden handle; es sind hierher besonders Fälle einer eigenartigen Form von Tuberculose zu rechnen, welche wir bei der Besprechung der Differentialdiagnose noch genauer werden betrachten müssen, sowie ferner die eigentümliche Affection, welche Kundrat unter dem Namen der Lymphosarcomatosis aus der grossen Gruppe der lymphatischen Tumoren herausgehoben hat.

Wir halten uns somit für berechtigt, alle mit Lymphocytose verlaufenden Fälle zusammenzufassen. Bei den grossen klinischen Verschiedenheiten der hierher gehörenden Fälle ist es nicht unwahrscheinlich, dass auch so noch heterogene, namentlich aetiologisch verschiedene

[1]) Die Bezeichnung lymphatische Pseudoleukaemie bedeutet hier keinen Gegensatz (etwa gegen eine myelogene Pseudoleukaemie), denn es giebt keine andere Pseudoleukaemie als eine mit Lymphombildung und Lymphaemie einhergehende. Die Bezeichnung „lymphatisch" ist nur als ein histiogenetisch erklärendes Beiwort anzusehen.

Digitized by Google

Processe künstlich vereint worden seien; wir haben aber keine Mittel, eine besser begründete Einteilung zu schaffen. Die einfache Unterscheidung nach der Localisation, wie sie früher üblich war, ist nicht durchgreifend, da es sich doch an allen Stellen um denselben pathologisch-anatomischen Vorgang handelt, und zu äusserlich. Vielleicht ist von der weiteren Erforschung des Wesens der Erkrankung und namentlich von ihrer Ätiologie die so dringend zu wünschende Aufklärung zu erhoffen.

Digitized by Google

I.

Die lymphatische Leukaemie.

a) Symptome und Verlauf.

Der **Beginn** der chronischen lymphatischen Leukaemie ist in der Mehrzahl der Fälle schleichend und allmählich. Die wenigen Beobachtungen, wo eine acut beginnende Leukaemie in chronischen Verlauf abklingt, sind in keiner Weise so klargestellt, dass nicht der Einwand möglich wäre, es habe sich um eine acute Exacerbation oder um eine intercurrente acute Affection im Laufe einer bereits vorher — latent — bestehenden chronischen Leukaemie gehandelt. Wenn bei der acuten Leukaemie die Bestimmung des Anfanges schon häufig schwer ist wegen der Unkenntnis des Verhaltens vor dem Beginn der ärztlichen Beobachtung und nur in einigen und noch dazu meistens nicht ganz typischen Fällen von ganz besonders rapidem Verlauf möglich war, haben wir bei der chronischen Leukaemie fast gar keine Anhaltspunkte für einen scharfen Grenztermin zwischen Gesundheit und Beginn der Krankheit.

Eine gewisse zeitliche Abgrenzung bietet das in vielen Fällen schon früh zu constatierende Anschwellen der Lymphdrüsen. Indessen werden, wenn eine langdauernde Anaemie, mit ausgedehnter Vergrösserung der Lymphdrüsen verbunden, den Gedanken an eine Erkrankung der blutbildenden Organe nahelegt, bereits häufig so hochgradige Veränderungen im Blute gefunden, dass auf einen langen Bestand der Affection geschlossen werden muss. Gar nicht selten fehlt aber sogar die sichtbare Lymphdrüsenschwellung bis zum Ende des Lebens, und nur zufällige Untersuchung des Blutes deckt den lymphaemischen Zustand auf.

Da also in der Regel kein sicherer Termin für den Beginn der Krankheit bekannt ist, muss angenommen werden, dass alle Veränderungen langsam, unmerklich einsetzen, bis die Krankheit so weit vorgeschritten ist, dass sie subjectiv wahrnehmbare Beschwerden und objectiv definierbare Symptome macht.

Dasjenige Symptom, welches am häufigsten und am ersten auf die Art der Erkrankung hindeutet, ist wie gesagt, die Anschwellung der

Digitized by Google

Lymphdrüsen. Oft lange Zeit, ja Jahre lang, geringen Grades, zuweilen aber auch sehr rasch ausserordentliche Grösse erreichend, können die Drüsenschwellungen bei noch völligem Wohlsein des Kranken bestehen. Die Schwellung kann gleichmässig auf die verschiedenen Regionen des Körpers verteilt sein; viel häufiger sind aber eine oder mehrere Gruppen vornehmlich ergriffen. Am öftesten trifft man kolossale Lymphome am Hals, verbunden mit gleichfalls recht grossen Tumoren in der Achsel, kleineren in der Leiste, also eine absteigende Intensität von oben nach unten. Nicht selten sind auch die grössten Drüsen in den Achseln; seltener ist der Sitz der Hauptdrüsenvergrösserung in der Leiste und am Oberschenkel. Zuweilen kommt es vor, dass von äusserlich fühlbarer Lymphdrüsenschwellung kaum etwas wahrnehmbar ist, bei der Leichenöffnung aber sich mächtige Paquete im Brust-, Bauch- und Beckenraum vorfinden (Ehrlich und Wassermann). In seltenen Fällen fehlt jede nennenswerte Drüsenvergrösserung.

Die Drüsenhaufen bestehen aus lauter einzelnen, gut von einander abgrenzbaren Lymphomen von der geringsten Grösse an bis zu Hühnerei- und Apfelgrösse. Verwachsungen zwischen den Drüsen sind extrem selten und so gut wie immer auf complicierende, nicht dem eigentlichen Bilde der Leukaemie angehörende Periadenitiden oder maligne Degenerationen zu beziehen. Die Form der Einzeldrüse ist ausnahmslos ellipsoidisch mit gleichen oder ungleichen kurzen Achsen oder eiförmig, zuweilen abgeplattet durch seitlichen Druck der Nachbardrüsen oder der anderen umgebenden Gebilde (Haut, unterliegende Weichtheile). Die Consistenz ist in den eigentlichen Leukaemiefällen, deren Blut eine starke Verschiebung des Verhältnisses von weissen zu roten Blutkörperchen aufweist, fast immer weich, elastisch, am meisten der des normalen Testikels gleichend, selten nur so derb bis knochenhart wie in den Pseudoleukaemiefällen, deren Blutveränderung sich auf die relative Zunahme der Lymphocyten beschränkt.

Die Symptome, welche die directe Folge der Drüsenvergrösserung sind, bestehen — ausser der Verunstaltung und Bewegungshinderung der betroffenen Körperteile — wenn auch nicht gerade häufig, in Schmerzen von meist geringer, selten nur ausserordentlich starker Intensität; wichtiger sind die Folgen des Druckes der Lymphdrüsen auf lebenswichtige Organe, von denen die Compression der Trachea und der grossen Gefässstämme wohl am häufigsten zu unliebsamen Erscheinungen Anlass giebt.

Die Drüsentumoren wachsen unaufhaltsam bis an das Lebensende, wenn nicht eine intercurrente (meist infectiöse) Krankheit (Erysipel, septische Infection, Cholera) ein rapides Schwinden einleitet in der Art, wie wir es bereits bei der acuten Leukaemie gesehen haben.

Digitized by Google

Von den Erkrankungen der übrigen blutkörperchenbereitenden Organe ist nur die der **Milz** an physikalischen Zeichen erkennbar. Ihre Anschwellung ist eine fast constante Begleiterscheinung der chronischen lymphatischen Leukaemie. Es kommen hier sehr grosse Milzen vor, indessen ist, wenigstens für die Fälle mit starker Lymphocytose, die Schwellung in der Regel nicht so gross wie bei der myeloïden Leukaemie, wo oft die ganze linke Bauchseite erfüllt wird und der Tumor über den Nabel rechts und abwärts bis ins kleine Becken reicht. Der Milztumor der lymphatischen Leukaemie bewegt sich in mässigeren Grenzen. Häufig überragt die Milz den Rippenbogen nur um einiger Querfinger Breite, die Ausdehnung bis unter Nabelhöhe ist schon als sehr stark zu bezeichnen. Die Vergrösserung der Milz findet gleichmässig in allen Durchmessern statt, so dass auch in erheblich vergrössertem Zustande doch die typische Milzform gewahrt bleibt. Die Grösse der Milz ist im allgemeinen abhängig von der Dauer der Krankheit; sie wächst meistens langsam und andauernd bis zum Tode. Da das Wachstum aber in verschiedenen Fällen verschieden schnell vor sich geht, findet man in einer Reihe von Fällen schon nach kurzer Zeit sehr grosse Tumoren, in einer anderen nach derselben Zeit und vielleicht bei viel stärkerer Ausprägung anderer Symptome erst sehr mässige. Der Regel nach scheinen die besonders grossen und harten Milzen den Fällen anzugehören, welche eine geringe Lymphocytose im Blut aufweisen.

Dass eine wirkliche Vergrösserung der Milz aber nicht unumgänglich nötig ist zum Bestande der lymphatischen Leukaemie, das wird schon durch den ersten von Virchow beschriebenen Fall bewiesen, in welchem die Milz ausser einer gewissen Derbheit nichts von der Norm Abweichendes für die Betrachtung mit blossem Auge darbot. Ähnliches Verhalten ist auch in einer Anzahl neuerer Krankheitsbeschreibungen constatiert worden.

Eine Ausnahme von der Regel, dass das Wachstum der leukaemischen Milz bis zum Lebensende andauert, besteht in den bereits erwähnten Fällen von bakterieller Infection und in den Fällen, wo sub finem vitae eine acute Steigerung des leukaemischen Processes stattfindet. Am häufigsten vermag eine allgemeine septische Infection oder auch nur eine mehr localisierte Eiterung alle Zeichen der Lymphaemie zu beseitigen, wobei Lymphdrüsen und Milzschwellung abnehmen und sogar das Blut seinen lymphaemischen Charakter nicht selten verliert und in den Zustand einer polynucleären Leukocytose übergeht. Doch ist dieser Einfluss septischer Infection keineswegs die Regel; leukaemische Kranke können dergleichen Complicationen überstehen, ohne dass an den lymphaemischen Symptomen sich irgend etwas ändert (Hirschlaff).

Digitized by Google

Eine Abnahme des Milztumors ist ferner beobachtet worden als Folge langdauernder Diarrhoeen, welche zum Teil mit der Medication in Zusammenhang standen (Jodoform), sowie zuweilen durch therapeutische Massnahmen. Nur selten darf diese Abnahme als Besserung des ganzen leukaemischen Zustandes angesehen werden; sogar in den Fällen, wo mit dem Zurückgehen des Milztumors eine Besserung des Allgemeinbefindens einherging, änderte sich doch meistens das Zahlenverhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen nur wenig oder schritt sogar vorwärts. Einige seltene Fälle von scheinbarer Heilung werden wir noch im Folgenden zu betrachten haben.

Die meist vorhandene starke Veränderung des **Knochenmarks,** auf welche zuerst Neumann als constanten Befund hingewiesen hat, macht klinisch nur selten Symptome — im Gegensatz zu der Markerkrankung der myelogenen Leukaemie und namentlich zu der specifischen tumorartigen lymphadenoiden Erkrankung des Knochenmarks, welche unter dem Namen des multiplen Myeloms (Rusticki) oder der Lymphadenia ossium (Nothnagel) bekannt ist. Starker Knochenschmerz ist zuweilen durch secundäre Infectionen mit periostalen Entzündungen und Abscessbildungen erzeugt gewesen. Litten hat besonders die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass der als typisch anzusehende Knochendruckschmerz auch bei der stärksten Markerkrankung fehlen kann. Bei der lymphatischen Leukaemie ist er so gut wie nie vorhanden.

Die Erscheinungen, welche die Lymphombildungen in anderen als den blutkörperchenbildenden Organen verursachen, werden wir erst später besprechen. Hier sei zunächst das charakteristische Symptom der lymphatischen Leukaemie abgehandelt, der **Blutbefund.**

Die Haupterscheinung im lymphatisch-leukaemischen Blute ist die **Vermehrung der Lymphocyten.**

Bei starker Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl sind sowohl absolute als auch relative Lymphocytenzahl hochgradig vermehrt. Besonders auffallend und — da dieser Befund viel leichter zu erheben ist als die absolute Menge — für die Diagnose in allererster Linie brauchbar ist immer die relative Lymphocytenvermehrung. Es ist nicht selten, dass schon bei einem Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen wie 1 : 100 (was bei Berücksichtigung der fast stets vorhandenen Oligocythaemie einer Zahl von nur circa 20.000 weissen Blutkörperchen zu entsprechen braucht) eine relative Menge von 90—96% Lymphocyten vorhanden ist. Bei noch grösserem Verhältnis von Weiss : Rot kann die relative Lymphocytose bis zu 99% ansteigen, so dass alle anderen Leukocytenarten beinahe vollständig verdrängt worden sind.

Die Lymphocyten der chronischen lymphatischen Leukaemie gehören in den weitaus meisten Fällen fast ausschliesslich der kleinen

Digitized by Google

Form an. Sie sind so gross oder kleiner als rote Blutkörperchen, haben ein schmales, bei Methylenblaufärbung basophiles, oft am Rande aufgefasertes Protoplasma und einen runden, meist schwächer färbbaren, scharfbegrenzten Kern mit runden, helleren Lücken (Kernkörperchen). Seltener sind mittlere und grosse Formen, welche wir bei der acuten Leukaemie als häufigeres Vorkommnis antrafen, doch giebt es, wenn auch seltener, auch sehr chronische Leukaemieen mit nur grossen Lymphocyten (cf. Teil I).

Eine gewisse Menge der im Blute kreisenden Lymphocyten (zuweilen mehr als ein Zehntel der Gesamtzahl) befindet sich, wie besonders Gumprecht nachgewiesen hat, im Zustande der Destruction. Die Zerstörung dieser Zellen beginnt im Kern, welcher entweder stärkere Färbbarkeit mit nachträglichem Zerfall in einzelne intensiv tingierte Schollen aufweist (Karyorrhexis) oder Aufquellung und Verlust der Färbbarkeit, Bildung eigentümlich vergrösserter und ausgezackter, oft eichenblattähnlicher (Askanazy) Formen (Karyolysis). Später degeneriert auch der Protoplasmaleib der Zelle. Inwieweit diese Veränderungen der Lymphocyten als eine wirkliche regressive Metamorphose anzusehen sei, müssen weitere Untersuchungen lehren. Askanazy ist, namentlich wegen des constanten Fehlens dieser Degenerationsformen im frischen, ungefärbten Blutpräparat, der Ansicht, dass es sich hierbei stets um arteficielle Läsionen der leicht zerdrückbaren Lymphocyten handle, zumal sie in den dünneren, mehr gequetschten Stellen der gefärbten Ausstrichpräparate sehr viel häufiger sind als in den — meist dickeren — Randpartieen.

Die übrigen Leukocytenarten beteiligen sich nur ausnahmsweise und dann nur in geringem Grade an der Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Meistens ist ihre Zahl sogar gegen die Norm ganz erheblich vermindert. Diese Verminderung betrifft am auffälligsten die neutrophilen polynucleären Zellen, welche in der Norm die zahlreichsten Leukocyten im Blute sind. Ihre relative Menge wird durch die Vermehrung der Lymphocyten von ihrer Normalzahl von circa 70% bis auf 10% und weniger, gar nicht selten bis auf 2—1% herabgedrückt.

Eosinophile Zellen werden meistens, Mastzellen stets in nur sehr geringer Menge gefunden. Myelocyten fehlten fast in allen Fällen.

Die Zahl der roten Blutkörperchen bleibt häufig lange Zeit normal oder nur unbedeutend (bis auf $4^1/_2$—4 Millionen) vermindert. Mit dem Eintritt der Kachexie nimmt dann ihre Menge allmählich ab, sinkt aber nur selten weit unter 2 Millionen. Kernhaltige rote Blutkörperchen sind selten, andere Veränderungen der roten Blutkörperchen wurden nur ausnahmsweise constatiert.

Der Haemoglobingehalt entspricht ungefähr der Menge der roten Blutkörperchen.

Digitized by Google

Eine gewisse Vermehrung der Lymphocyten wird stets bei der ersten Untersuchung schon aufgefunden, wenn die übrigen klinischen Symptome (namentlich Lymphdrüsen- und Milzschwellung) zur Erforschung der Blutverhältnisse veranlassen. Erfolgt die Untersuchung längere Zeit vor dem Tode, so findet man im Laufe der ferneren Beobachtung eine allmähliche, mit geringen und seltenen Remissionen fortschreitende Zunahme der Leukocyten-Gesamtmenge sowohl, als der relativen Lymphocytenmenge, und meistens ist die Lymphocytenzahl zur Zeit des Todes höher als in irgend einem vorangegangenen Zeitpunkt.

Spontane Abnahme und Verschwinden der Lymphocytose ist mehrmals beobachtet worden. Manchmal trat dabei an die Stelle der Lymphocytose eine polynucleäre Leukocytose. Diese Veränderung des Blutbefundes ist meist die Folge irgend welcher bacteriellen Complication. Ganz ausnahmsweise ist in solchen Fällen einmal eine Heilung sowohl der Complication als des Grundleidens berichtet worden (Delens, Mager).

Die übrigen Erscheinungen der chronischen lymphatischen Leukaemie sind ganz allein abhängig von der Neubildung lymphatischen Gewebes in den Organen. Sie sind die Folge der Lymphombildung einerseits, der mechanischen Beschränkung functionierenden Parenchyms andererseits. Die anscheinend toxische Wirkung des rapiden Gewebszerfalles, welche wir in der acut-leukaemischen Prostration, dem Fieber, dem veränderten Stoffwechsel kennen lernten, zeigt sich bei der chronischen Form andeutungsweise nur dann, wenn der chronische Process sub finem einen der acuten Leukaemie ähnlichen Verlauf einschlägt. Jedes Zeichen tieferer organischer Veränderung fehlt, nicht einmal die Blässe der Haut, sonst ein hervorstechendes Symptom der Leukaemie, wird in jedem Falle beobachtet.

Es bestehen, wenn auch in seltenen Fällen, Veränderungen der **Haut,** welche das höchste Interesse beanspruchen. Die leichteste Form der Hautsymptome ist ein heftiges Jucken der ganzen, meistens trockenen, welken Haut, häufig verbunden mit Ausbrüchen von Urticaria papulosa und vesiculosa. Unter brennendem und juckendem Gefühl schiessen, unregelmässig über den ganzen Körper verteilt, besonders häufig aber an Armen und Beinen, derbe gelbweisse Quaddeln mit centralem eingelagerten Bläschen auf, genau so, wie es auch von anderen lymphomatösen Affectionen bekannt ist (Malaria mit Milztumor, pseudoleukaemieartige Lymphdrüsentuberkulose). An Stelle der Quaddeln, die zerkratzt werden, bilden sich zuweilen kleine Granulationstumoren, welche nach einiger Zeit wieder verschwinden.

Digitized by Google

Auffälliger und häufiger beschrieben sind Lymphombildungen in der Haut, entweder als kleine bis bohnengrosse Knötchen am ganzen Körper verteilt oder als grössere Hautknoten mit besonderer Bevorzugung des Gesichtes. Mächtig hervorragende, ja zuweilen überhängende Tumoren gehen von den Augenbrauen, Augenlidern, Wangen, Nase, Lippen und Kinn aus und verleihen durch ihre Gestalt und ihre rotbraune bis blaurote Farbe dem durch grosse Lymphome in der Ohr- und Kinngegend bereits entstellten Kopf ein eigentümlich entsetzliches Aussehen. Seltener sitzen kleinere Geschwülste an den Armen (Nékam), besonders den Ellenbogen, Handrücken und Fingern und an den Beinen (Kniee). Die Tumoren wachsen langsam, aber unablässig und zeigen wenig Neigung zu Zerfall (Kreibich, Pinkus).

Eine dritte Art von Hauterscheinungen ist unter dem Namen der **Lymphodermia perniciosa** (= Érythrodermie mycosique der Franzosen) bekannt. Sie beginnt als eine eigentümliche, meist mit universeller Rötung und Schwellung der Haut verbundene, stark juckende Affection, zu der sich nach kürzerer oder längerer Zeit die lymphatische Leukaemie hinzugesellt. Nach oft jahrelangem Bestande bilden sich Hauttumoren, besonders im Gesicht, von der bereits geschilderten Art, dem Gesicht ein leontiasisartiges Aussehen verleihend (Kaposi).

Nicht zur lymphatischen Leukaemie gehört die Mykosis fungoides, deren französischer Name Lymphadénie cutanée von Ranvier gerade von der Voraussetzung aus gegeben war, dass es sich hier um eine Art Pseudoleukaemie der Haut handle, eine Annahme, welche sich nicht aufrecht erhalten lässt.

Hautblutungen sind nicht häufig; sie ereignen sich hauptsächlich bei acuterem Fortschreiten des Processes, wie es nicht selten gegen das Lebensende hin eintritt. Ödeme entstehen an allen möglichen Körperstellen infolge des Druckes der Lymphome auf die Venen und Lymphstränge.

Ein eigentümliches Krankheitsbild kommt zu stande durch Lymphombildungen in einigen **Drüsen** des Gesichtes, sehr ähnlich denen, welche von Mikulicz zuerst unter dem Namen einer symmetrischen Geschwulstbildung der Thränen- und Speicheldrüsen beschrieben wurde, und welche im klinischen Aspect sich bis zu einem gewissen Grade dem Bilde, das wir beim Chlorom kennen gelernt haben, nähern (Tietze, Kümmel).

Die im Verlaufe der Leukaemie eintretenden Fälle dieser Art scheinen äusserst selten zu sein. Es bilden sich Geschwülste der Thränendrüsen, der Parotiden und Submaxillardrüsen aus, aber nicht allein, sondern stets neben frei im Bindegewebe, ausserhalb der Drüsen entstandenen Lymphomen.

Digitized by Google

Als seltenes Vorkommnis sind Combinationen von Sarkomen mit lymphatischer Leukaemie beschrieben worden. In einem Teil der Fälle handelte es sich um Spindelzellensarkome. Die häufig beschriebenen Verbindungen der Leukaemie mit Rundzellensarkomen halten den Einwendungen v. Baumgartens, der für die Pseudoleukaemie beweist, dass die bei dieser Affection aufgefundenen sarkomähnlichen Bildungen wohl einfacher gleichfalls als pseudoleukaemische Bildungen anzusehen seien, nicht stand. Es dürfte schwer zu beweisen sein, dass ein Rundzellentumor in einem Falle von lymphatischer Leukaemie ein Rundzellensarkom und nicht ein leukaemisches Depositum sei.

Albuminurie und Cylinder im Harn sind als Zeichen der **Nephritis** nicht häufig. Acute haemorrhagische Nephritis kommt zuweilen bei acuter Beendigung einer chronischen Leukaemie vor.

Die **Leber** ist häufig vergrössert; indessen machen nur sehr starke Vergrösserungen subjective Symptome (namentlich heftige Schmerzen bei complicierender Perihepatitis [Hall]).

Eine wichtige Rolle spielen die Erkrankungen des **Gefässsystems,** wenn sie auch nicht so sehr in den Vordergrund treten wie bei der acuten Leukaemie. Die fast constant vorhandene braune Degeneration des Herzens macht zwar keine hervorstechenden Erscheinungen, und die Herzthätigkeit selbst bietet keine Besonderheiten dar, mit Ausnahme der seltenen Fälle von Endocarditis, welche aber auch nicht selten erst post mortem gefunden werden. Um so häufiger sind die Affectionen der peripherischen Gefässe. Sie machen sich in ihren Folgen, den Blutungen in alle möglichen Organe, bemerkbar. Indessen gehören die Blutungen der chronischen lymphatischen Leukaemie nicht so unbedingt zum Krankheitsbilde wie bei der acuten lymphatischen Leukaemie. Besonders häufig sind sie in den Endstadien, zumal wenn die Affection einen rapideren Verlauf eingeschlagen hat und das Blut die Zeichen hochgradiger Lymphocytenvermehrung aufweist. Die Localisation der Blutungen unterscheidet sich nicht von der bei acuter Leukaemie. Ausser den gewöhnlichen, dort bereits erwähnten, sind noch einige besondere Fälle bekannt, z. B. Blutungen aus der Iris und dem Ciliarkörper in die vordere Kammer (Sorger), tödliche Blutungen in die Bauchhöhle nach Ruptur eines der inneren Organe (mehrmals ist so eine Zerreissung der Nebenniere constatiert worden: Fleischer und Pentzoldt).

Die Erkrankungen des **Nervensystems** sind bei der chronischen Leukaemie nicht häufig. Sie bestehen zu einem Teile in lymphatischen Neubildungen um und in peripherische Nerven; häufiger sind es aber Degenerationen der Nervenfasern, ohne oder nach vorangegangener Blutung.

Durch diese Läsionen werden Lähmungen einzelner Nerven und Nervengruppen hervorgebracht. Es kommen solche in Rückenmarks-

Digitized by Google

nerven vor (Cruralis, Ischiadicus), bevorzugt sind aber die oberen Partieen der Medulla oblongata und die Hirnnerven. So kommen Bulbärlähmungssymptome zustande mit Facialislähmung, Hautanaesthesieen im Gesicht, Geschmacksverlust, Schlingbeschwerden; dem Menière'schen Symptomencomplex gleichende Störungen; Schwerhörigkeit bis zur Taubheit, Sehstörungen und Blindheit.

Am **Ohr** sind die Veränderungen oft mit den Zeichen alter Otitiden verbunden, auf deren Basis sich die durch Leukaemie erzeugten Läsionen in Form von älteren oder frischeren Bindegewebs-Neubildungen oder als organisierte Reste von Blutungen aufbauen (Politzer, Gradenigo, Kümmel). Noch häufiger scheinen die Hörstörungen aber durch die leukaemischen Infiltrationen und Blutungen in ein völlig intactes Ohr (Schwabach) hervorgerufen zu werden. Zuweilen sind sie durch centrale Affectionen (Degeneration in der Medulla oblongata, Kast) oder durch Erkrankung des N. acusticus selbst bedingt.

Viel häufiger sind die **Augenerscheinungen,** allerdings auch nicht so constant wie bei der acuten Leukaemie. Wirkliche Lymphome sind äusserst selten. Am öftesten sind sie notiert an der Conjunctiva, dann auch gelegentlich in der Iris. Dagegen sind Blutungen sowohl aus der Conjunctiva, als auch aus Iris und Ciliarkörper, sowie im Augeninneren und in den hinteren Wänden des Augapfels häufig. Besonders charakteristisch ist die Retinitis leukaemica, die in weissen Flecken, Gefässeinscheidungen und Blutungen sich ophthalmoskopisch darstellt.

Wie beim Ohr vermag die Sinnesstörung des Auges entweder in den Veränderungen des Organes selbst, die wir bereits aufzählten, begründet zu sein, oder auf Läsion des N. opticus (lymphomatöse Einscheidung, Blutung oder Degeneration nach einer dieser Schädigungen) oder entfernterer nervöser Apparate (Sympathicuscompression, Chvostek) zu beruhen.

Im Verlaufe der Krankheit stellt sich Schwäche und Abmagerung ein, die aber nur in sehr lange dauernden Fällen hohe Grade erreicht, bei Beendigung des Leidens durch acute Schübe oder complicierende Vorkommnisse indessen oft nicht ausgesprochen ist. Der **Stoffwechsel** zeigt bei chronischem Verlauf keine grösseren Abweichungen von der Norm, als die vorhandene Anaemie bedingt; bei acuten Steigerungen nähert sich der Gewebszerfall und seine Producte dem Verhalten, welches wir bei der acuten Leukaemie kennen gelernt haben.

Als bisher vereinzeltes Vorkommnis ist von Askanazy im Urin eines Falles von lymphatischer Leukaemie das Auftreten des sogenannten Bence-Jones'schen Körpers constatiert worden, einer Albumose, die in naher Beziehung zu lymphadenoiden Veränderungen des Knochenmarks steht.

Digitized by Google

Dieser Körper fällt beim Erwärmen des Urins aus (Beginn der Fällung meistens bei ca. 50°, stärkste Fällung bei etwas über 60°) und löst sich beim weiteren Erhitzen wieder. Während der Abkühlung beginnt der Niederschlag wieder zu erscheinen. Ebenso löst sich beim Erhitzen der mit Säuren oder mit Ferrocyankali-Essigsäure erzeugte Niederschlag. Der Harn giebt die Biuretreaction. Sein Alkoholniederschlag löst sich leicht in Wasser. Zu Askanazys Fall gab sowohl der Urin die Reactionen dieses Körpers, als auch der wässerige Extract aus dem Knochenmark der Wirbel; die übrigen lymphatischen Tumoren ergaben keine derartigen Reactionen.

Dieselben Bedingungen gelten für das **Fieber,** welches als rein der Leukaemie angehörig nur in acuten Steigerungen des Processes angesehen werden muss, sonst aber wohl immer die Folge einer Complication ist.

Eines der häufigsten, frühesten und wichtigsten Symptome ist die **Dyspnoe,** deren Ausgangspunkt verschieden sein kann. Virchow führte als Ursache die Atmungsunfähigkeit des Blutes an. Häufiger, auch in beginnenden Fällen, dürfte der Grund in mechanischer Verlegung der Luft- und Blutzufuhr zu den Lungen liegen. Diese Verlegung wird erzeugt entweder durch Druck der Lymphome von aussen auf die grossen Blutgefässe, Trachea, Bronchien und Lunge selbst (Trousseau) und kann so schon ein frühes Symptom darstellen. Seltener liegt die Dyspnoe in der Entstehung lymphomatöser Tumoren in den Wänden der Luftwege selbst (im Munde, der Nase, dem Larynx, der Trachea, den Bronchien; Virchow) und zwang dann mehrmals zur Tracheotomie wegen Erstickungsgefahr. Diese letztere Form tritt stets nur einige Tage vor dem Tode ein, und die Operation vermochte das Leben immer nur um kurze Zeit zu verlängern (Epstein, Mager).

Im **Verlaufe** der chronischen Leukaemie unterscheidet man seit langer Zeit (Ehrlich-Dorpat) das Stadium der Vorboten und der Entwicklung und das Stadium der ausgebildeten leukaemischen Kachexie, eine sehr brauchbare Einteilung, die aber natürlich bei dem gleichmässig fortschreitenden Ablauf der Krankheit keine scharfbegrenzten Zeitabschnitte bieten will. Zuweilen ist die Entwicklungszeit sehr lang; nicht selten besteht die Wahrscheinlichkeit, dass jahrelang vorhandene, oft langsam wachsende Lymphdrüsentumoren bereits den Beginn dieses Leidens andeuteten, dessen Erkennung erst in einem viel späteren Stadium gelang. In der Regel schreitet die Ausbreitung der Lymphome langsam fort und leitet ganz unmerklich in das kachektische Stadium über, das — entweder durch mechanische Bedingungen (Erstickung) oder durch den Kräfteverfall — mit dem Tode endet. Gar nicht so selten wird aber der Übergang von anscheinend unschuldiger Lymphdrüsenvergrösserung zu einer allgemeinen leukaemischen Lymphomatose durch ein gewissermassen explosionsartiges (Trousseau) Ausschütten lym-

Digitized by Google

phatischer Tumoren über den ganzen Körper gebildet, worauf dann noch ein normal langer chronischer Verlauf folgt (Birch-Hirschfeld).

Im weiteren Verlauf, der, so viel wir wissen, in allen gut und bis zum Schlusse beobachteten Fällen mit dem Tode endet, sind zwei Arten zu unterscheiden:

a) Der **Tod** tritt am Ende eines langsamen Verlaufes als natürliche Folge der Kachexie oder durch anatomische Lebensbehinderung ein. Indessen verlaufen nicht alle Fälle ununterbrochen bis zum Tode. Sehr erhebliche Remissionen in den allgemeinen klinischen Erscheinungen sind nicht selten, seltener Besserungen des Blutbefundes. Auch anscheinende, zuweilen vielmonatelange Intermissionen sind beschrieben, wo vollkommenes Wohlbefinden wieder eintrat und die Schwellung der lymphatischen Organe zurückging; am Blutbefund freilich konnten, wenigstens in den nach allen Anforderungen moderner Technik untersuchten Fällen, stets deutlich die Zeichen erheblicher Lymphocytenvermehrung nachgewiesen werden. Einige angeblich in Heilung ausgegangene Fälle sind nicht genügend im weiteren Verlaufe bekannt.

Ein frühzeitiger Tod tritt nicht gar so selten durch intercurrente Krankheiten ein, deren Entstehung zum Teil durch den zugrundeliegenden Process befördert wird. Von fernerstehenden Affectionen sind hier tödlich verlaufende Pneumonieen und — übrigens als relativ seltenere Complication — Tuberculose zu nennen.

Ebenfalls als frühzeitig ist der Tod in den Fällen zu bezeichnen, wo der Druck der Drüsen oder sonstigen lymphatischen Tumoren lebenswichtige Organe in der Function behindert. Besonders häufig ist das der Fall durch den Druck grosser Mediastinaltumoren oder solcher im Bereiche von Kopf und Hals. So tritt Atembehinderung ein durch Compression der Trachea, Verlegung von Mund und Nase; Stauung im Kreislaufe des Kopfes und der oberen Körperhälfte durch Compression der grossen Gefässe im Brustraume; Behinderung der Nahrungsaufnahme durch Verlegung des Ösophagus.

b) Der Tod erfolgt nach einem acuten Aufflackern des Processes. Der langsame Process der chronischen Leukaemie geht dann (wie auch in den Pseudoleukaemiefällen) kurz vor dem Tode in ein acutes, oft fieberhaftes Stadium über, das in wenigen Wochen oder gar Tagen das Lebensende herbeiführt und vollkommen denselben Symptomencomplex darbietet, welchen wir bei der acuten Leukaemie kennen gelernt haben.

Digitized by Google

b) Pathologische Anatomie.

1. Obductionsbefund.

Die pathologische Anatomie der chronischen lymphatischen Leukaemie bietet ausserordentlich einfache, gewissermassen schematische Verhältnisse. Das Bild wird beherrscht durch Neubildungen lymphatischen Gewebes, zu denen erst secundär durch Druck und Ernährungsbehinderung leichtere Organveränderungen degenerativer Natur hinzukommen. Die stärksten Veränderungen zeigen in der Regel die Lymphdrüsen, und zwar vor allem die Drüsen des Rumpfes (Hals und Achsel, Brust- und Bauchhöhle). Sodann folgt die Milz und das Knochenmark, dann erst die Anhäufungen adenoiden Gewebes anderer Organe, vor allem der Leber. Auffallend gering ist meistens die Beteiligung der lymphatischen Apparate des Magendarmtractus und der Mundhöhle, die so selten ist, dass Affectionen mit besonderer Ausbildung dieser Localisation als Ausnahmen hervorgehoben und als gastrointestinale Form der Leukaemie aufgestellt worden sind (Béhier).

Indessen scheinen leichtere Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes viel verbreiteter zu sein, als es nach dem blossen Anblicke bei der Obduction scheinen könnte, denn in anscheinend normalen Organen werden häufig allenthalben noch Lymphocytenhaufen von manchmal nicht unbeträchtlicher Grösse durch das Mikroskop entdeckt.

Die Localisation und Verteilung der **Lymphdrüsen** unterliegt keinen bisher erkennbaren Gesetzen, wenn es auch wahrscheinlich ist, dass der Eingangspforte der ursächlichen Schädlichkeit oder dem Orte ihrer grössten Anhäufung die stärkste Lymphombildung entspricht. Am häufigsten sind die Drüsen im Bereiche von Hals und Kopf geschwollen. Schon bei typischer Leukaemie mit hochgradig lymphatischem Blutbefunde ist das der Fall, noch viel regelmässiger aber bei den Pseudoleukaemiefällen, die sich fast stets durch die mächtigen Drüsenpackete zwischen Ohr und Brustkorb auszeichnen.

In den Fällen mit hochgradiger Vermehrung der Lymphocyten im Blute sind die Drüsen meistens weich, oft fast fluctuierend weich, von hellgelblichgrauem Äusseren, untereinander nur durch lockeres Bindegewebe verbunden und stumpf mit Leichtigkeit ablösbar. Die Form ist oval oder ellipsoidisch, meistens plattgedrückt, zuweilen nur von einer Seite, je nachdem die Lageverhältnisse und der Druck der Umgebung auf das formbare Material eingewirkt haben. Das Innere besteht aus einer — wenn keine secundären Veränderungen, namentlich Blutungen, vorhanden sind — weichen Masse von rötlichgrauer, zuweilen mit weissgelben Tönen aufgehellter Farbe. Die Schnittfläche spiegelt matt, über-

Digitized by Google

quillt die Ränder und flacht sich in der Mitte ab, ergiebt einen leicht abstreifbaren, zuweilen in Tropfen abfliessenden, grauen, getrübten Saft. Vom Stroma ist in den ganz rein weichen Formen nichts zu sehen. Accessorische Beimengungen bestehen wie bei der acuten Form, aber viel seltener, in Blutungen: roten Flecken und Streifen bei frischer Haemorrhagie, braunroten bis schwarzbraunen Stellen bei älteren Herden.

Seltener sind die Drüsen derb bis hart; diese Art der Drüsenanschwellung ist häufiger bei der Pseudoleukaemie, wo wir sie genauer beschreiben werden.

Die **Milz** ist fast regelmässig vergrössert. Eine einfache Beziehung zwischen Stärke des Blutbefundes und Schwellung der Milz besteht anscheinend nicht. Im allgemeinen gilt die Regel, dass Leukaemie mit hochgradiger Blutveränderung häufig mit mässigem Milztumor einhergeht und gerade die mächtigsten Milztumoren sich bei den Pseudoleukaemiefällen finden.

Wie bei den Lymphdrüsen ist auch bei der Milz eine weiche und eine harte Form des Tumors zu unterscheiden. Bei beiden Formen finden sich häufig perisplenitische Veränderungen, durch welche die Milzkapsel mattweiss, zuweilen ungleichmässig sehnig verdickt erscheint.

Auf dem Durchschnitte ist die weiche Form gelbrot bis braunrot, leicht zu Brei verreibbar, lässt oft eine Follikelzeichnung deutlich erkennen, wobei die den Follikeln entsprechenden lymphatischen Bildungen als gegen die Norm vergrösserte grauliche oder rötlichgelbe Punkte sichtbar werden; noch häufiger ist aber eine scharfe Abgrenzung der Follikelgebiete von ihrer Umgebung nicht möglich, das Milzgewebe wird vielmehr von verwaschenen Punkten und Streifen durchsetzt, deren diffuses Übergehen in die Umgebung bei der mikroskopischen Untersuchung noch deutlicher hervortritt. Nicht selten finden sich Blutungen um ein centrales weissliches Centrum herum. Häufig sind grössere, hellere, festere Knoten mit dunkelrotem Hof, welche zum grössten Teile aus besonders dichten Lymphocytenhaufen bestehen.

Bis zur harten Form der Milzschwellung kommen alle Übergänge vor. In extremen Fällen ist die Milz unter dem Messer knirschend hart, auf der Schnittfläche nicht vom Finger eindrückbar und nicht zerreibbar. Ihr Parenchym ist entweder gleichmässig braunrot, speckig glänzend auf der starren, knorpelartigen Schnittfläche, ohne Follikelzeichnung, nur von den Durchschnitten der Gefässe mit verdickten Wänden unterbrochen; oder die braunrote Durchschnittsfläche ist durchsetzt von gelblichen oder weisslichen Punkten und Strichen, welche vergrösserte Follikel oder circumvasculäre Rundzellenmäntel darstellen.

Von diesen gewissermassen primären Veränderungen der Milz weicht das Aussehen des Organes in den Fällen ab, wo durch secundäre Ein-

Digitized by Google

wirkungen ein rascher Abfall des Milztumors eingetreten ist. Solche Fälle sind mehrfach als Folge von secundären Infectionen, nach profusen Diarrhöen sub finem vitae und — ob mit Recht, mag dahingestellt bleiben — als Ergebnis der Therapie beschrieben worden. Die Milz wird — zweifellos durch einfache Ausschwemmung der Lymphocyten — rasch kleiner und bietet wieder ganz normales Aussehen und Consistenz dar.

Erweichungsherde gehören zu den grössten Seltenheiten und sind wohl stets auf kurz vor dem Tode eingetretene infectiöse Ablagerungen zu beziehen. Sie bestehen aus Abscessen, die aus den gewöhnlichen polynucleären Eiterkörperchen gebildet werden.

Ausser den bereits erwähnten kleinen Blutungen kommen grössere Infarcte vor, zuweilen so grosse, dass sie schon bei Lebzeiten zur Wahrnehmung gelangten (Litten).

Die pathologische Veränderung des **Knochenmarks** ist als ein noch häufigerer Befund bei der lymphatischen Leukaemie anzusehen als die Veränderung der Milz. Eine grosse Anzahl (namentlich neuerer) Autoren legen sogar ein solches Gewicht auf die lymphatische Umwandlung des Marks der langen Röhrenknochen, dass sie in schwierigen Fällen die Diagnose von ihrem Vorhandensein abhängen lassen, und dass sie, Neumanns Auffassungen folgend, den Ausgangspunkt jeder Leukaemie, sowohl der von Ehrlich als myelogen, als der von ihm als lymphatisch bezeichneten Form, in das Knochenmark verlegen. So einfach die Erklärung der Pathogenese der Leukaemie durch diese Annahme sich gestalten würde, dürfte die Wahrheit dieser Behauptung, wie wir bei der Besprechung der Histiogenese noch des Genaueren sehen werden, kaum zu erweisen sein und ist durch die bisher verwendeten Gründe auch nicht bewiesen. Die hauptsächlichste, bereits von Neumann mit besonderem Nachdruck hervorgehobene Thatsache des Vorkommens ausschliesslicher Knochenmarksaffection bei Leukaemie trifft, wie auch Walz betont, vor allem für die acute Leukaemie zu. Weder die Neumann'schen Fälle, welche eine Ausnahme zu machen scheinen (der Fall von Brodowski und — vielleicht — der Fall von Waldeyer), noch alle neueren Fälle (z. B. der Fall von Pappenheim) sind anamnestisch genügend bekannt, um eine Aussage über die Dauer der Leukaemie bis zum Beginne der Beobachtung zu machen. Wir haben ja ausserdem bei der chronischen Leukaemie das Verschwinden schon vorhandener Milz- und Drüsengeschwülste gesehen, also die Rückbildung vorher lymphatisch erkrankter Organe — wie leicht könnte derselbe Mechanismus der rapiden Abfuhr neugebildeter Zellen so wirken, dass von vornherein jede gröbere Anschwellung der erkrankten Gebilde verhindert würde (cf. S. 26). Dass in diesen Fällen aber gerade nur das Knochenmark stark von der

Digitized by Google

Norm abweichend gefunden wird, darf nicht so sehr auffallen. Wir nehmen ja an, dass alle blutkörperchenbildenden Organe bei der lymphatischen Leukaemie sich in Lymphocytenbildner umgewandelt haben. Diese Umwandlung ist in den übrigen lymphatischen Apparaten nur als gleichartige Mehrbildung, als einfache Hyperplasie ausgedrückt (in den Lymphdrüsen noch deutlicher als in der Milz), als eine innere Metamorphose, welche durch Verwischung des Unterschiedes zwischen Keimcentren und ruhender Randzone in den Lymphdrüsen erkenntlich wird (S. 26, 64). Im Knochenmark dagegen stellt die lymphadenoide Hyperplasie die Ausbildung eines für gewöhnlich ganz im Hintergrunde stehenden normalen Gewebsanteils dar, gewissermassen die Bildung eines andersartigen Gewebes, und dadurch ist sie im Knochenmark in jedem Falle zu erkennen. Der zweite Beweisgrund für die Wichtigkeit des Knochenmarks, seine stete Ergriffenheit bei der lymphatischen Leukaemie, ist immer noch nicht völlig einwandsfrei bewiesen, da einzelne Fälle (besonders der von Fleischer und Pentzoldt) bekannt sind, in welchen von einer Erkrankung dieses Organs nichts gesehen wurde, und die positiven Funde zwar zahlreich aber noch nicht überwältigend an Zahl sind. Allerdings genügen die Angaben über das Mark in diesen negativen Fällen nicht den Anforderungen unserer modernen Untersuchungstechnik und es hätten bei genaueren Angaben wohl gewisse Abweichungen von der Norm aus der Beschreibung sich ergeben können.

Das Knochenmark bei der lymphatischen Leukaemie bietet den Anblick dar, welchen Neumann unter dem Namen der lymphadenoiden Umwandlung in so vollendeter Weise beschreibt, dass er nicht besser als mit seinen eigenen Worten dargestellt werden kann:

„Die Farbe schwankt hier zwischen rot und grau in den verschiedensten Übergängen und Combinationen; die Consistenz ist teils gallertig weich, teils ziemlich derb, ähnlich einer succulenten Lymphdrüse, der Zusammenhang der Gewebsteile ist stets ein viel festerer als in den Fällen der ersteren Art (scil. der „pyoiden“ Umwandlung bei der myelogenen Leukaemie), so dass es mir in meinem Falle leichter, als dies bei den gewöhnlichen normalen und pathologischen Zuständen des Marks möglich ist, gelang, durch Härtung in Chromsäure und Alkohol den Markcylinder der Röhrenknochen in einen schnittfähigen Zustand für die mikroskopische Untersuchung zu bringen. So hat es hier denn auch keine Schwierigkeit, sich davon zu überzeugen, dass man es mit einem Gewebe zu thun hat, dessen Structur mit dem adenoiden oder reticulären Gewebe der Lymphdrüsen grosse Ähnlichkeit hat: lymphoide Zellen, meistens in den bisherigen Beobachtungen der kleineren Formation angehörig, liegen dicht gedrängt in den Maschen eines ziemlich dichten unregelmässigen Reticulum, in dessen membranös abgeplatteten Knoten-

Digitized by Google

punkten zahlreiche ovale, mit Nucleolus versehene helle Kerne (von den eingelagerten Lymphkörperchen ausserdem durch die bedeutendere Grösse und den mangelnden Glanz unterschieden) sich befinden. Der Gefässapparat, so weit derselbe sich ohne Injection zur Anschauung bringen lässt, zeigt Capillaren von geringerem Durchmesser als in dem gewöhnlichen roten Knochenmark, die Wandungen derselben mit denselben grossen ovalen, hellen Kernen besetzt, wie sie im Reticulum sich finden und mit den Fäden desselben in Verbindung stehend, indem diese sich teils an die Kernstellen der Gefässe inserieren, teils in feine kernlose, fadenförmige Fortsätze der Gefässwand übergehen."

Im allgemeinen herrschen im Marke der langen Röhrenknochen die roten bis dunkelroten Töne und eine gallertige, leicht transparente Beschaffenheit vor, welche meistens mit dem Namen himbeergeléeartig treffend bezeichnet werden kann.

Das Mark der kurzen und der platten Knochen ist für das blosse Ansehen häufig nicht verändert, zuweilen mehr zum Ziegelrot oder Braun hinneigend.

Die Markräume sind meistens, wenn auch oft nur andeutungsweise, erweitert, die Corticalis der Knochen an einigen Stellen von erweiterten Canälen durchsetzt, durch die scheinbar das Mark hervorquillt und knopfförmige Anhäufungen zwischen Periost und Knochen erzeugt. Ob der Zustand der Osteosklerose, welcher als Seltenheit bei der myeloiden Leukaemie (Heuck) und bei einigen lymphatischen Hyperplasieen des Knochenmarks (multiple Myelome [Kahler, Hammer, Baumgarten], Lymphosarcomatosis [Türck]) beschrieben worden ist, auch hier bei der lymphatischen Leukaemie vorkommt, ist nicht bekannt.

Ausser in diesen drei vornehmlich als Lymphocytenbildner bekannten Organen, Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark, kommen Lymphocytenanhäufungen, meist in Analogie mit den malignen Tumoren als metastatisch bezeichnet, in fast allen Organen vor. Diese sogenannten Metastasen sind freilich nicht aus der Ansiedlung verschleppter Geschwulstteile hervorgegangen wie die Metastasen der malignen Tumoren; diese Benennung ist vielmehr, wie sich aus Ehrlichs Aussprüchen ergiebt, gewissermassen nur wegen ihrer Bequemlichkeit und leichten Verständlichkeit gebraucht.

Solche versprengte Lymphome sind fast regelmässig vorhanden in der **Leber** als kleinste bis haselnussgrosse, meistens gelblichweisse Knoten und Streifen an der Oberfläche und im Inneren des Organes. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, wie wir noch sehen werden, ihren Anschluss an den Portalgefässbaum. Neben den lymphatischen Einlagerungen finden sich nur geringe degenerative Erscheinungen in der Leber, Verfettungen der Randpartieen und leichte Pigmentablagerungen.

Digitized by Google

Das ganze Organ ist häufig vergrössert, eine Vergrösserung, die sich meistens in mässigen Grenzen hält und nur selten höhere Grade erreicht.

Ähnlich liegen die Verhältnisse in den **Nieren.** Hier sieht man dieselben weisslichen Knötchen und Streifen, welche von den in das circumvasculäre Bindegewebe eingelagerten Lymphocyten gebildet sind und zwischen den Canälen des Nierenparenchyms hinaufziehen. Das Parenchym ist meistens unverändert, ohne Zeichen der Degeneration. Entzündung der Nieren ist, wie im klinischen Teile bemerkt, selten, doch kommt zuweilen acute haemorrhagische Nephritis vor. Nur selten sind bei der chronischen Leukaemie Harnsäureinfarkte bemerkt worden.

Geringe Veränderungen weisen meist die **Schleimhäute** auf; am häufigsten ist noch eine lymphoide Tonsillarvergrösserung, erheblich seltener Schwellung der Nasen- und Rachenschleimhaut. Die leukaemischen Ansammlungen im Kehlkopfe und in der Trachea stellen sich entweder als Knötchen in der Schleimhaut, zuweilen mit nachfolgender, wohl traumatisch-infectiös bedingter Ulceration dar oder als diffuse, zuweilen bis zum Verschluss der Luftwege führende, flachhöckerige Infiltration der Taschenbänder und der tieferen Partieen des Larynx und der Trachea, anscheinend seltener der Epiglottis und der Stimmbandregion. Auffallend häufig wird der leukaemische Process im Kehlkopf durch Ulceration in der Stimmbandregion compliciert, wodurch bis zum Pharynx durchbrechende Löcher mit ausgedehnten Nekrosen der Knorpel zu stande kommen (Mager). Blutungen sind mehrfach, Glottisödem nie beobachtet worden.

Der übrige **Respirationsapparat** ist wenig geneigt zu leukaemischen Erkrankungen. Ebenso zeigt der ganze **Magendarmtractus** nur in den zum Lebensende hin acuter verlaufenden Fällen einige Veränderungen (Schwellung der Follikel, Nekrosen und Ulcera).

Die leukaemischen Tumoren der **Haut** bilden leidlich scharf umgrenzte Knoten mit graurötlichem bis markweissem, gleichmässigen Durchschnitt, welcher an Glanz und Farbe demjenigen der Lymphdrüsen ausserordentlich gleicht. Die übrigen leukaemischen Hautveränderungen bieten nach dem Tode für das blosse Auge nichts irgendwie Bemerkenswertes dar.

Am **Nervensystem** werden Lymphome besonders im peripherischen Nervenverlauf beobachtet. Sie kommen am häufigsten im Bereich der Gehirnnerven vor. So sind Lymphome um den Opticus mit Protrusion des Bulbus beschrieben (Birk), Umwucherungen der Trigeminusäste, des Facialis und des Acusticus. An denselben Stellen kommen Degenerationen der Nervenfasern vor, teils als Folge des Druckes der Lymphome, teils aus bisher nicht genauer erkannten Gründen.

Lymphome im Gehirn und Rückenmark sind so gut wie nie beobachtet; dagegen sind Erweichungsherde und Degenerationen einzelner Teile, zuweilen durch Druck und Ernährungsbehinderung seitens benach-

Digitized by Google

barter (meningealer) Lymphome, zuweilen ohne bekannte Ursache, bekannt und betreffen wiederum nicht selten die Bulbärregion.

Häufiger sind Lymphome in den Hirn- und Rückenmarkshäuten.

Das Gehörorgan ist nach Schwabachs Feststellungen oft der Sitz von lymphatischen Ansammlungen oder Blutungen im Mittelohr und inneren Ohr.

2. Histologischer Befund.

Die Einheitlichkeit der anatomischen Veränderungen tritt in verstärktem Masse bei der Betrachtung der Histologie hervor. Der mikroskopische Aufbau besteht in seinen Grundzügen in einer anfangs circumvasculären, später geschwulstartigen Ansammlung von Lymphocyten (Hyperplasie); dazu kommt unter Umständen eine Vermehrung des bindegewebigen Stromas (Sklerose), welche der Lymphocytenvermehrung entgegenwirkt und stellenweise bis zur Verödung des lymphatischen Parenchyms führen kann.

In den **Lymphdrüsen** sieht man kleinere und grössere Complexe gleichmässig runder Zellen, welche den Marksträngen und Rindenknötchen entsprechen, vielfach aber erheblich grösser sind als diese. Im inneren Bau gleichen diese Stränge und Knötchen oft völlig den normalen: in ihnen lassen sich die Keimcentren von der peripherischen Schicht ruhender Lymphocyten unterscheiden (Bizzozero). Vielleicht noch häufiger sind aber die Unterschiede zwischen grosszelligem Keimcentrum und kleinzelliger Randpartie verwischt und alles in eine Masse gleichmässiger kleiner einkerniger Zellen umgewandelt wie in einer ruhenden Drüse (Pinkus).

Die Zellen bestehen aus einem runden, stark mit Haematoxylin und mit basischen Anilinfarben sich tingierenden Kern, der eine Anzahl grosser dunkler Chromatinkörner enthält, welche durch feine Chromatinfäden mit einander in Verbindung stehen. Die grossen Körner sind vornehmlich auf den Randpartieen angeordnet, einige liegen auch im Centrum. Die Zwischensubstanz zwischen diesem Chromatinfaden- und Knotennetz bleibt fast ungefärbt. Die Kerne liegen meistens ein wenig excentrisch in dem geringen Protoplasma, welches den Zellleib darstellt. Dieser färbt sich im alkoholgehärteten Schnitt nur sehr wenig mit sauren, fast gar nicht mit basischen Farben an und löst sich meistens in unregelmässig fetzige Ausstrahlungen am Rande sternförmig auf. Er scheint aus einem dichten fädigen Filzwerk zu bestehen. Irgend eine Art von Granulation ist in ihm nicht darstellbar.

Über den Grad der Vermehrung dieser Lymphocyten lauten die Angaben verschieden. Während nicht selten eine Vermehrung der Mitosen hervorgehoben wird (Bizzozero), scheinen sie häufig vollkommen zu fehlen,

Digitized by Google

vielleicht als Zeichen der zur Zeit des Todes erloschenen Proliferation (Pinkus). Es scheint fast, als ob die Angaben über vermehrte Lymphocytenneubildung häufiger die histologischen Befunde intra vitam exstirpierter Drüsen darstellten und sich nur selten auf die Organe Verstorbener bezögen. Zu der Annahme, dass da, wo keine Mitosen gefunden werden, die Vermehrung der Zellen auf amitotischem Wege statthabe, fehlt uns nach dem jetzigen Stande der Zellteilungslehre jeder Grund.

Zwischen den Lymphocyten finden sich — abgesehen vom Gewebe des Reticulum und den Gefässen — kaum andere Bildungen. Polynucleäre Leukocyten sind nicht häufiger als in irgend welchem andern nicht entzündlichen Gewebe, Mastzellen selten, eosinophile Zellen zuweilen auffällig vermehrt, namentlich in Fällen von Pseudoleukaemie.

Die bindegewebige Zwischensubstanz besteht bei den weichen Lymphomen in einem spärlichen, die Lymphgefässe, Lymphsinus, Blutgefässe und Nerven führenden, nicht pathologisch afficierten Gewebe, von dem das zarte Maschenwerk ausgeht, in welches die Lymphocyten eingelagert sind. Lymphgefässe und namentlich die grossen Randsinus sind erfüllt von Lymphocyten, einzelnen polynucleären Leukocyten und den als Phagocyten angesprochenen, anscheinend zur Aufnahme und Vernichtung von weissen und roten Blutkörperchen dienenden grossen Protoplasmacomplexen.

Der Bau der **Milz** gleicht weit mehr als in der Norm dem histologischen Bilde einer Lymphdrüse; die lymphatischen Bestandteile gewinnen das Übergewicht; das ganze Organ, das schon von vornherein grosse Anklänge an den Bau der Lymphdrüsen bietet, ist in ein Conglomerat lymphadenoider Massen verwandelt. Es besteht aus grösseren und kleineren Lymphocytenhaufen, zwischen denen, kaum gegen die Norm vermehrt und infolgedessen im Vergleich zur hyperplastischen lymphoiden Pulpa in den Hintergrund tretend, das Gerüst und die Gefässe und Sinus der Milz liegen.

Je nach der Form des Milztumors (weich oder hart) fehlt eine Verstärkung in dem Bindegewebe des Trabekularsystems oder ist sie vorhanden. Doch kommt es auch bei der harten Form nie zu einem besonders hochgradigen Anteil des fibrösen Stützgewebes; immer überwiegt das aus Lymphocyten zusammengesetzte Parenchym. Die Blutfüllung ist im allgemeinen stark, und es finden sich auch in reichlicher Menge die grossen blutkörperchenhaltigen Zellen in den Gefässen, welche bereits bei den Lymphdrüsen als phagocytäre Zerstörungswerkstätten genannt wurden.

Von den Componenten des **Knochenmarks** treten alle zurück bis auf die in der Norm am wenigsten auffallende, das lymphadenoide Gewebe. Dieser unter normalen Bedingungen nur in sehr geringer Menge vorhandene Bestandteil ist hier ausserordentlich vermehrt, die Lympho-

Digitized by Google

cyten haben alle anderen Zellarten verdrängt. Das Parenchym des Knochenmarks ist fast ausschliesslich aus gewöhnlichen roten Blutkörperchen und aus Lymphocyten zusammengesetzt (cf. S. 61). Die kernhaltige Form der roten Blutkörperchen, welche sonst im roten Mark besonders häufig sind, fehlt hier in ausgesprochenen Fällen fast ganz, die Vorstufen der neutrophilen Blutzellen sind nur in verringerter Zahl zu finden, und ebenso selten sind die Riesenzellen des Knochenmarks. Die Lymphocyten, welche den Markraum erfüllen, sind von ganz derselben Art, wie wir sie in den Lymphdrüsen kennen gelernt haben, mit rundem, gekörntem Kern und geringem Protoplasmaleib. Sie bilden eine compacte, gleichförmige Masse, welche durch alle Öffnungen des Knochens nach aussen dringen, gewissermassen über den engen Raum des Markcanals überquellen. So bilden sich unter dem Periost grössere lymphatische Knoten und werden die Communicationswege vom Markcanal zum subperiostalen Raum erweitert.

Das histologische Bild der **Lymphome in anderen Organen** gleicht in höchstem Grade dem (namentlich von den Lymphdrüsen) bereits geschilderten Bau: in den follikulären Organen (Schleimhäute des Mundes und des Gastrointestinaltractus) vielfach Verwischung der Follikelgrenzen und Mangel der Keimcentren und dadurch bedingtes ganz gleichmässiges Gefüge der zuweilen ausserordentlich vergrösserten und vielfach durch Hyperplasie in der Norm unbemerkt bleibender kleinster Spuren reticulären Gewebes auch vermehrten Bildungen, in denen die Rundzellen zwischen die Maschen des zarten Reticulum eingelagert sind. Von ganz besonderer Einfachheit sind aber die Rundzellhaufen, welche an ganz atypischen Orten liegen.

Solche Lymphocytenhaufen liegen in fast allen Fällen in der **Leber,** etwas weniger häufig in den **Nieren.** Es handelt sich in diesen Organen um einfache, in das bekannte Reticulum mit seinen grosskernigen Zellen eingelagerte Lymphocytenhaufen. Sie liegen in der Leber im Bindegewebe, das mit den Pfortaderästen die Acini umkreist, und bieten die erheblichsten Grössenunterschiede dar, vom einfachen mehrzelligen Infiltrat an bis zu haselnussgrossen Knoten, wahren Lymphomen, an deren Rand nach allen Seiten hin, auch zwischen die Leberzellbälkchen, in die Acini hinein, diffus Ausläufer strahlen.

Im **Kehlkopf** und der **Trachea** liegen die Lymphocyteninfiltrate in der Mucosa und Submucosa, mit Vorliebe um die Schleimdrüsen herum, anfangs isoliert um die secernierenden Partieen, später auch am Ausführungsgang. Diese circumglandulären Lymphocytenherde confluieren dann zu grösseren Infiltraten.

Die leukaemischen Tumoren der **Haut** liegen in der Cutis und im oberen Teile des subcutanen Gewebes. Man sieht in der Haut nicht

Digitized by Google

allein an der Stelle der Tumoren ein lymphatisches Gewebe, sondern um sie herum liegen, getrennt von ihnen, kleinere, mikroskopische Anhäufungen von Lymphocyten, und auch in der gesunden Haut beliebiger Körperstellen wird derselbe Befund erhoben, als Zeichen einer ausgedehnten Durchsetzung mit leukaemischen Depositen. Diese Erkrankung anscheinend noch gesunder Stellen, welche wir von den übrigen Organen (besonders der Leber her) bereits kennen, lässt sich mit ganz besonderer Klarheit an der Haut nachweisen. Die Untersuchung dieses Organes ist aus dem Grunde so wichtig, weil es das einzige Organ ist, wo eine anatomische Untersuchung bereits während des Lebens, also während der verschiedenen Stadien der Krankheitsentwicklung, mit Leichtigkeit vorgenommen werden kann.

Die leukaemische Neubildung in der Haut beginnt als circumvasculäre Lymphocytenanhäufung. Als Ausgangspunkt scheint die Höhe der Schweissdrüsenknäuel bevorzugt zu sein; von dieser Gegend aus breitet sich der Lymphocytentumor nach der Epidermis und nach dem subcutanen Gewebe hin aus. Von der Epidermis bleibt die Lymphocyteninfiltration meist durch eine schmale Lage freier Cutis getrennt und rückt nur selten, namentlich um die Drüsengänge herum, bis zur Epidermis empor. Nach der Tiefe hin durchsetzen die Zellmassen erst in Streifen, später in diffuser Ausbreitung das Fettgewebe und die Musculatur, zwischen deren Bündeln sie allmählich enden. Alle vorhandenen Gebilde werden von den Rundzellen umschlossen, aber nicht zerstört. Die Lymphgefässe liegen zum Teile dicht gefüllt mit Lymphocyten, ein Zeichen, dass auch von diesen Lymphomen aus specifische Zellen in den Kreislauf gelangen. In einzelnen Fällen scheint sogar, wenn man nach dem Umstande urteilen darf, dass dem allgemein lymphatischen Leiden die Hauterscheinungen vorausgingen, der Ausgangspunkt der Leukaemie in der Haut zu liegen. Diese Beobachtung hat zur Aufstellung einer cutanen Form der Leukaemie geführt, welche aber nicht identisch ist mit dem Begriff der (grösstenteils der Mycosis fungoides angehörigen) Lymphadénie cutanée Ranvier-Cornils. Die Frage nach dem Ausgangspunkt der Leukaemie hat für uns hier bei der Haut ebensowenig Wichtigkeit, wie wir ihr für das Knochenmark oder die Lymphdrüsen beilegen. Da wir die lymphatische Leukaemie nach dem, was der einfache anatomische Befund lehrt, als die Folge einer Wachstumsdisposition des ganzen lymphatischen Gewebes ansehen, wo es auch immer im Körper sitzt, ob in den vorgebildeten lymphatischen Organen oder im interstitiellen Bindegewebe, und nicht als die Erkrankung irgend eines einzelnen lymphatischen Organes mit nachfolgender Metastasenbildung in der Art eines malignen Tumors, so ist es für uns völlig gleichgiltig, ob das eine oder das andere Organ zuerst in klinisch nachweisbarem Grade erkrankt ist.

Digitized by Google

Wir wissen, dass lymphatische Neubildungen weit durch den Körper hindurch verbreitet sind, ohne klinische Erscheinungen zu machen; und wir wissen, dass die Grösse der Neubildung nicht stets ihrem Alter entspricht, denn wir kennen ausserordentliche Schwankungen, ja sogar Rückbildungen einzelner Organe, welche vorher starke Grössenzunahme gezeigt hatten.

Dem Bau dieser Hautlymphome ist in einer Anzahl von Fällen die histologische Structur der Lymphodermia perniciosa (Kaposi), jener mit der französischen Érythrodermie mycosique identischen Affection, völlig gleich. In einer anderen Reihe von Fällen wird aber bei dieser Krankheit der histologische Bau nicht als lymphadenoid, sondern als eine Art von Granulationsgewebe beschrieben, welche aus Spindel-, Rund-, Plasma-, Mastzellen besteht. Ob die Auffassung der bei diesem Leiden vorkommenden Geschwülste als Tumoren der Mycosis fungoides berechtigt ist, müssen fernere Untersuchungen lehren.

Die pathologische Anatomie der übrigen, zumeist urticariellen, Hauterscheinungen bei lymphatischer Leukaemie entspricht im Beginn dem Bau, welchen diese Efflorescenzen auch sonst aufweisen. Es handelt sich um circumscripte Exsudationen. Sie erlangen einen besonders hohen Grad im Epithel, welches sie durch intercelluläre Exsudation in fächerige Blasen umwandeln. Die Reaction der Cutis ist meist gering und drückt sich in einer leichten circumvasculären Rundzelleninfiltration aus. Dazu kommt eine zuweilen sehr hochgradige Durchwanderung von gewöhnlichen und von eosinophilen Eiterzellen, die aus cutanen Gefässen auswandern und, dem Epithel zustrebend, in die Blasen hineinziehen. In späteren Stadien entwickeln sich zuweilen an Stelle der zerkratzten und vernarbten Quaddeln kleine Granulationstumoren mit Rund- und Spindelzellen, hier und da auch vereinzelten Langhans'schen Riesenzellen.

Die Veränderungen des Nervensystems und der Sinnesorgane stellen sich mikroskopisch als eine Mischung von Lymphocyteninfiltration, von Blutungen und diesen folgender Organisation mit Bindegewebsbildung und von degenerativen Processen, namentlich Verfettung, dar. Die lymphatische Infiltration kommt, wie in allen übrigen Organen, auch hier in kleinen Herden überall diffus vor; wahrnehmbarere Lymphome sind aber selten und auf die Hüllen des Nervensystems, eventuell noch auf die peripherischen Nerven (mit Bevorzugung der Hirnnerven) beschränkt (Eichhorst). Blutungen und ihre Folgen sind vor allem beobachtet am Auge; ihr oft vorhandenes weisses Centrum stellt eine Lymphocytenanhäufung dar. Die Erscheinungen der Retinitis leucaemica finden ihren histologischen Ausdruck in lymphatischer Infiltration und Degeneration (fettige Metamorphose) der Nervenfasern. Blutungen und Lymphocytenanhäufungen sind ferner die Grundlage der Ohrenerkrankungen

Digitized by Google

(Schwabach). In einigen hierher gehörigen wenigen Fällen wurde aber die Deutung des im allgemeinen in Narbenbildung und bindegewebiger Einhüllung der Sinnesapparate bestehenden Processes dadurch getrübt, dass die als Folge der Leukaemie anzusehenden Veränderungen schon von früher her erkrankte Ohren betroffen haben (Gradenigo, Kümmel). Degenerationen von Nervenfasern (Quellung und Zerfall) betreffen sowohl peripherische (namentlich cerebrale) Nerven, als auch die Fasern im Rückenmark (Nonne), der Medulla oblongata (Kast) und im Gehirn.

3. Histiogenese.

Bei der Besprechung der pathologischen Anatomie haben wir gesehen, dass bei der chronischen Leukaemie Ansammlungen der specifischen Zellen nicht nur in den normalerweise die Hauptquelle der Lymphocyten bildenden Lymphdrüsen und den anderen leukocytenbereitenden Organen (Milz, Knochenmark, Tonsillen, Lymphknötchen) stattfinden, sondern dass auffällige Anhäufungen lymphadenoiden Gewebes sich auch an vielen anderen Körperstellen finden, wo in der Norm nur Spuren dieses Gewebes vorhanden sind. Das lymphatische Gewebe ist ja im gesunden Körper weit ausgedehnt und besteht nicht allein aus den gröberen Knoten (Lymphdrüsen und Follikeln); vielmehr ist der ganze Körper durchsetzt von einem Netz lymphatischen Gewebes, welches alle Teile umspinnt, meist nur in ganz geringer Mächtigkeit vorhanden ist und sich an vereinzelten Stellen zu grösseren Herden ansammelt, von denen aus durch Zellproliferation der normale Bedarf an Lymphocyten geliefert wird. Wie leicht aber die ruhenden in proliferierende Lymphocytenherde sich umwandeln können, lässt sich bei jeder Entzündung constatieren, wo aus der kleinen Spur lymphadenoiden Gewebes, mit welcher der betreffende Ort begabt ist, ein grosses vielzelliges Rundzelleninfiltrat wird, welches nicht nur den für die eigene Vergrösserung benötigten Zellbedarf durch Teilung der Zellen deckt, sondern häufig noch einen Überschuss in die Lymphbahn hinein abgiebt. Die Neubildung von Lymphocyten ist als eine normale Function jeder einzelnen Körperstelle auf sogenannte entzündliche Reize anzusehen. Diese Function der Lymphombildung an jedem beliebigen Orte des Körpers steht in scharfem Gegensatz zu der gleichfalls ubiquitären entzündlichen Erscheinung der Eiterung, da deren zellige Elemente nicht an Ort und Stelle entstehen, sondern nur in einem einzigen Organsysteme, nämlich im Knochenmark, von dem aus, als der einzigen Neubildungsstätte, die polynucleären Eiterzellen in die Blutgefässe wandern und, mit dem Blutstrome bis zum Eiterungsort verschleppt, durch die Gefässwand hindurch ihrer Bestimmungsstelle zustreben.

Digitized by Google

Bei der Leukaemie finden wir ein vollkommen entsprechendes Verhalten dieser beiden streng auseinanderzuhaltenden Gewebe, des lymphocytischen und des specifischen Knochenmarksgewebes, wieder.

Dass für die myeloide Leukaemie das Knochenmarksgewebe den Hauptanteil der ins Blut geworfenen pathologischen Leukocyten bildet, wird allgemein angenommen; dass die secundären leukaemischen Tumoren in den inneren Organen bei der myelogenen Leukaemie metastatisch entstehen, durch Verpflanzung des fremden Markgewebes aus dem Knochenmark an die Stellen der secundären Tumoren, hat ebenfalls grosse Wahrscheinlichkeit für sich, da wenigstens unter normalen Verhältnissen das Vorkommen proliferationsfähigen Myeloidgewebes ausserhalb des Knochenmarks bisher nicht festgestellt worden ist.

Im Gegensatz zu dieser Genese myeloid-leukaemischer Metastasen bildet sich der lymphatisch-leukaemische Tumor, ganz so wie das entzündliche Lymphocyteninfiltrat, an Ort und Stelle an jedem beliebigen Punkte des Körpers aus den dort bereits normal vorhandenen Spuren lymphatischen Gewebes. Alle Gewebe werden hierdurch von einem lymphadenoiden Netz durchzogen, in welches — gegen die Norm sowohl an Zahl wie an Grösse vermehrt — bedeutendere Lymphome eingelagert sind.

Ebensogut wie aus den Lymphdrüsen, dem von altersher bekannten Bildungsort der Lymphocyten, werden zweifellos aus dem lymphadenoid-hyperplastischen Knochenmark, aus der in gleicher Weise hyperplasierten Milz, den Lymphomen in der Haut, den diffusen Lymphocyteninfiltraten in Leber und Nieren und von allen anderen Orten her Lymphocyten auf dem Wege der Lymphgefässe in das Blut geschwemmt. Der Beweis dafür, dass alle diese Lymphome auf die genannte Weise Lymphocyten in das Blut hinein abgeben, ist mikroskopisch dadurch geführt, dass in der Umgebung dieser Bildungen sich Lymphgefässe mit Lymphocyten ausgestopft nachweisen lassen, die aus den Lymphomen herausgepresst sein müssen (in der Richtung des Lymphstroms), gerade so wie wir es unter normalen Verhältnissen an den Lymphdrüsen sehen (Pinkus).

Um die eigentümliche Thatsache zu erklären, dass in scheinbar völlig gleichen Fällen das eine Mal ein normales Zahlenverhältnis zwischen weissen und roten Blutkörperchen besteht (Pseudoleukaemie), das andere Mal eine sehr erhebliche Verschiebung (lymphatische Leukaemie), sind eine Anzahl von Theorieen aufgestellt worden. Hier sei nur die verbreitetste und mit der grössten Ausdauer verteidigte aufgeführt, welche von Neumann aufgestellt worden ist. Nach dieser Theorie ist als unbedingte Notwendigkeit für das Zustandekommen einer lymphatischen Leukaemie die lymphadenoide Umwandlung des Knochenmarks anzusehen. Ihre beiden Stützen sind die Thatsachen, dass es lymphatische

Digitized by Google

Leukaemieen giebt, welche ausschliesslich eine Erkrankung des Marks aufweisen, und dass in jedem Fall von lymphatischer Leukaemie das Knochenmark erkrankt gefunden wurde. Mit geringer Modification, aber prägnanter Klarheit bringt Pappenheim diese Theorie mit den Worten zum Ausdruck: „Befällt der krankhafte Wachstumsreiz zuerst und allein die Milz oder Lymphdrüsen, deren dehnbare Kapsel dann eben mitwächst, so resultiert bloss Pseudoleukaemie; wird in gleicher Weise das Knochenmark ergriffen und zur Hyperplasie gebracht, so entsteht stets Leukaemie."

So einfach die Verhältnisse durch die Annahme dieser Erklärung sich gestalten würden, hindern mehrere Punkte, uns ihr anzuschliessen (cf. S. 60 u. 61). Dass die Fälle von lymphatischer Leukaemie mit ausschliesslicher Markerkrankung wohl sämtlich der acuten Leukaemie angehören, ist bereits erwähnt worden, und ebenso, dass diesen acuten Fällen keine genügende Beweiskraft beizumessen ist, da bei ihnen auch die übrigen nicht vergrösserten lymphatischen Apparate alle Zeichen hochgradigster Proliferation aufweisen, welche ihre Beteiligung an der Erhöhung der Blutlymphocytose wahrscheinlich machen. Ferner entspricht die Anschauung, dass die Fälle von generalisierter Lymphomatose, welche allein als Pseudoleukaemie bezeichnet werden dürfen, keine Blutveränderung zeigen, nicht den Thatsachen, es besteht in ihnen vielmehr eine völlig gleichsinnige, aber nur qualitative Änderung der Blutmischung; es fällt somit jeder eingreifende Unterschied zwischen lymphatischer Leukaemie und Pseudoleukaemie. Schliesslich aber ist, wie bereits oben ausgeführt, der Beweis direct geliefert worden, dass auch andere Lymphome als die der Knochen Lymphocyten in das Blut hineinschieben.

Neuere und namentlich mit Bezug auf die Beteiligung der verschiedenen Organe an der Lymphocytose des Blutes angestellte Untersuchungen sind erforderlich, um diese schwierigen Verhältnisse zu klären.

Von den häufig erörterten Möglichkeiten:

1. dass die Ablagerung der lymphomatösen Massen aus dem Blute erfolge, die Vermehrung der Lymphocyten aber im Blute selbst, teils durch Zellteilung, teils durch Verhinderung der (als normal angesehenen) Umbildung in rote Blutkörperchen oder polynucleäre Leukocyten, zu stande komme; oder

2. dass die Neubildung zwar nicht aus dem Blute abgelagert, sondern an Ort und Stelle gewachsen sei, aber aus metastatisch verschleppten Zellen; oder

3. dass die Tumoren an Ort und Stelle entstehen aus kleinen, dort schon in der Norm vorhandenen Anhäufungen reticulären Gewebes, infolge einer allgemeinen Disposition zur Neubildung lymphadenoiden Gewebes,

ist nach unseren bisherigen Ausführungen die letzte als erwiesen anzusehen.

Digitized by Google

Was das Zustandekommen des lymphaemischen Blutbefundes betrifft, so muss die ältere Annahme, welche die Lymphocytenvermehrung auf das Ausbleiben ihrer Umwandlung in polynucleäre Leukocyten beziehen will, aus dem Grunde zurückgewiesen werden, dass es sich hier, wie Ehrlich gezeigt hat, um zwei ganz verschiedene histologische Stämme handelt, um den Stamm der Lymphocyten und den der neutrophilen Knochenmarkszellen, deren Entstehung gar nichts mit einander gemein hat, und die niemals ineinander übergehen. Es ist vielmehr als bewiesen anzusehen, dass die Lymphocytose des Blutes von einer vermehrten Bildung in den Lymphomen und Hineinspülung dieser Zellen in das Blut abhängt, ein Vorgang, den man in seinen verschiedenen Stadien direct unter dem Mikroskop sehen kann.

Vielleicht trägt zum Zustandekommen der Lymphocythaemie ausser der Mehrbildung der Lymphocyten noch ein verminderter Verbrauch dieser Zellen bei. Diese Annahme könnte ihre Stütze darin finden, dass in den Lymphomen der chronischen lymphatischen Leukaemie, wenigstens nach dem Tode, so häufig nur sehr spärliche Mitosen gefunden werden. Abgesehen aber von der Möglichkeit, dass diese geringe Vermehrung als Zeichen des Absterbens aufzufassen sei, vielleicht sogar zum Teil in der Untersuchungstechnik begründet ist (zumal andere Befunde das Vorkommen sehr zahlreicher Mitosen darlegen), scheint gegen diese Annahme der directe Nachweis eines sehr erheblichen Lymphocytenverbrauches im Blut (Gumprecht) oder wenigstens einer grossen Labilität der Lymphocyten (Askanazy) zu sprechen. Die Entscheidung dieses Punktes muss der Zukunft vorbehalten bleiben. Es wäre bei späteren Untersuchungen ein besonderes Augenmerk darauf zu richten, wie das Verhältnis der Menge der degenerierten Lymphocyten im Blut sich zu der Zahl der Mitosen in den lymphatischen Organen verhielte und, wenn möglich, noch ganz besonders das Moment nicht ausser Acht zu lassen, wie die Mitosenmenge während des Lebens (an Lymphomen, die gelegentlich intra vitam entfernt worden sind) sich zu der in den Leichenorganen derselben Person verhält.

Über die Histogenese einer weiteren Eigentümlichkeit lymphatisch-leukaemischer Neubildungen fehlen noch ausreichende Untersuchungen, nämlich über die Vorgänge bei der oft so plötzlichen Rückbildung der Lymphome und der Lymphaemie. Ob der Zerfall der Zellen am Orte ihrer Entstehung oder, nach Ausschwemmung der Zellen aus den Neubildungen, erst im Blute eintritt, darüber fehlen uns die nötigen Angaben. Dieser Vorgang ist in eine Linie zu stellen mit dem Schwinden anderer grosser Gewebsneubildungen, namentlich einiger in der Haut vorkommenden Rundzellentumoren, welche unter dem Namen der sarcoiden Geschwülste (sogenannte multiple Hautsarkomatose, Mycosis

Digitized by Google

fungoides) bekannt sind, und bei denen eine partielle oder gar völlige Rückbildung spontan oder unter der Wirkung des Arseniks beobachtet wird.

c) Ätiologie.

Schon in vorbacteriologischer Zeit wurde als Ursache der Leukaemie und Pseudoleukaemie häufig das Eindringen irgend eines infectiösen Agens vermutet, das anfangs eine locale Schädigung an der Eingangspforte setzte oder in ein bereits vorher erkranktes Organ eindrang (z. B. als Tonsillarvergrösserung oder nach Tonsillarabscess, nach langwierigen Zahnfleischulcerationen infolge cariöser Zähne) und dann erst sich im ganzen Körper verteilte. Später wurde immer und immer wieder nach schuldigen Bakterien gesucht. Es wurden auch hier und da Pilze gefunden — und zwar nicht nur die gewöhnlichen Eitererreger und ähnliche banale Infectionsträger, von denen von vornherein nicht anzunehmen war, dass ihnen eine ätiologische Bedeutung zukäme —, nie aber gelang der Beweis, dass es sich um das wahre ätiologische Agens handle, sondern immer ergab sich das zufällige Vorhandensein der Pilze oder ihre Bedeutung als Complication (z. B. bei der Tuberculose).

In den letzten Jahren sind mehrfach Mitteilungen gemacht worden, welche für das Vorkommen tierischer Parasiten zu sprechen scheinen. Derartige Gebilde sind bei lymphatischer Leukaemie im frischen Blute von Mannaberg gesehen worden; sie wurden weiterhin erwähnt, ihre Deutung als Parasiten aber teils unentschieden gelassen, teils zurückgewiesen von Strauss und von Pollmann. In eine neue Phase trat diese Frage mit den Arbeiten von Löwit, welcher bei beiden Arten der Leukaemie eigentümlich organisierte, amoebenartige Gebilde in den weissen Blutkörperchen nachwies. Der grösste Teil der Untersuchungen Löwits erstreckt sich auf die Ätiologie der myeloiden Leukaemie. Aber auch bei lymphatischer Leukaemie hat er die im Blut und in einzelnen blutbildenden Organen (Milz und Knochenmark) gefundenen Gebilde beschrieben und, allerdings mit einer gewissen Reserve, als amoebenartige Körper unter dem Namen Haemamoeba leukaemiae parva (vivax) dargestellt.

Weitere Untersuchungen müssen den Wert oder Unwert der Angaben Löwits ergeben. Bisher haben die nachuntersuchenden Forscher sich ausnahmslos ablehnend verhalten (S. 114). Wir teilen im Folgenden kurz die Befunde mit, wie sie Löwit in seinem Buche dargelegt hat.

Es handelt sich um kleine, nach besonderen Färbemethoden[1]) darstellbare Gebilde, häufig mit sporn- oder hakenförmigen Fortsätzen; sie

[1]) Dunkle, metachromatisch violette bis rotbraune Färbung durch folgende Methode: leichte Erwärmung des auf der Ehrlich'schen Kupferplatte fixierten, auf einem

Digitized by Google

lassen zuweilen einen kernartigen Innenkörper erkennen. Löwit versucht nach seinen Funden einen Entwicklungsgang zusammenzustellen, indem er unterscheidet:

1. Jugendformen, die einzeln oder — häufiger — zu mehreren in den Lymphocyten liegen.

2. Heranwachsende Formen mit Volumszunahme und Teilungserscheinungen.

3. Sporulationsformen, grössere Gruppen noch mit einander in Verbindung stehender Einzelformen, die an die Sporulationsformen der Malariaparasiten erinnern.

4. Degenerationsformen, unregelmässige, aber in der Art der bisher genannten Gebilde sich färbende Körner und Klümpchen.

Diese Körper finden sich nur selten im kreisenden Blute, häufiger in den inneren Organen, wo sie an einzelnen Stellen gehäuft vorkommen. Eigentümlicherweise sind sie seltener in den Lymphdrüsen als in Milz und Knochenmark. Ihre Übertragung auf Tiere (welche nach Löwits Angaben mit den entsprechenden Gebilden der myelogenen Leukaemie gelang) ist bei der lymphatischen Leukaemie nicht geglückt.

Die Entscheidung über alle diese Punkte muss der Zukunft überlassen bleiben, namentlich mit Rücksicht auf die Frage, ob es sich hier wirklich um einzellige Lebewesen handle oder nur um eigentümliche Producte der Zelldegeneration (Verhandlungen der Congresse für innere Medicin 1899 und 1900), eine Frage, auf die Löwit selbst des genaueren eingeht. Er hält die Deutung der beschriebenen Körperchen als Producte der gewöhnlichen, unter Hyper- oder Hypochromatose mit Karyorrhexis oder Karyolysis einhergehenden Lymphocytendegeneration für ausgeschlossen, da diese letzteren sich bei den angegebenen Färbemethoden nicht metachromatisch färben und andererseits die sogenannten Haem-

---

Schälchen voll altem Löffler'schen Methylenblau schwimmenden Präparats; Stehenlassen bis zur Erkaltung (5—10 Minuten); Wasserabspülen; Differenzieren in 0·3% Salzsäurespiritus; Wasserabspülen; Trocknen; Balsameinschluss. Alkohol-Ätherfixierung ist zu vermeiden, da die betreffenden Körperchen durch Berührung mit Alkohol schlecht färbbar werden. Ähnliche Resultate ergiebt schon in der Kälte die Färbung mit Thionin, welche sich — unter Wegfall der Differenzierung mit HCl = Alkohol — mit einer folgenden Triacidfärbung combinieren lässt. Für die Untersuchung histologischer Objecte erwiesen sich Alkohol- und Sublimathärtungen allein als brauchbar, die chromsäurehaltigen Lösungen und Formalin als unbrauchbar. Als Färbung empfiehlt sich für Schnitte eine Mischung aus Löfflers Methylenblau 30 Teile und conc. wässerige Thioninlösung 15 Teile, Färbung 15—20 Minuten in der Wärme, Differenzieren in 0·3% HCl = Spiritus, Alkohol 96%, Xylol, das nach mehrfachem Trockenwerdenlassen an der Luft das Präparat aufhellt, Canadabalsam. Noch bessere Resultate ergiebt eine 20—24stündige Saffraninfärbung (wässerig-alkoholische Lösung), durch welche die amoeboiden Körper rostbraun bis braunrot werden, der Rest blass oder rot, basophile Granulationen schwach gelblichrot, Producte der Kerndegeneration mehr oder weniger dunkelrot.

Digitized by Google

amoeben sich nach den gewöhnlichen Färbungen, durch welche Degenerationen schön hervortreten, nur andeutungsweise darstellen lassen.

Sodann aber fragt es sich, ob die betreffenden Gebilde, selbst wenn sie nur im leukaemischen Blute vorkämen, auch als Erreger der Leukaemie angesehen werden müssen. Auffällig ist in dieser Beziehung der Fund der myelogen-leukaemischen Amoebe in einem Falle lymphatischer Leukaemie, der durch einen Gehalt von mehreren Procenten Ehrlich'scher Myelocyten gekennzeichnet war, denn nach unserer Auffassung der verschiedenen Leukaemieformen darf man auf diesen Befund hin nicht ohne weiteres von einer myelogen-lymphatischen Mischform sprechen. Auffällig ist ferner, dass die amoeboiden Gebilde auch bei der myelogenen Leukaemie besonders in den Lymphocyten, den am wenigsten für die Leukaemie charakteristischen Zellen, liegen.

Sehen wir von dieser das Wesen des Infectionsträgers betreffenden Seite der Ätiologie ab, über deren Wert die Zukunft entscheiden muss, so haben wir noch gewisse Anhaltspunkte, die das Entstehen der lymphatischen Leukaemie aufzuklären vermögen. Es sind in dieser Beziehung besonders wichtig die Fälle, in denen einer Reizung lymphatischen Gewebes die lymphatische Leukaemie nachfolgte. Gering sind allerdings die Ergebnisse, welche die häufigste Gruppe dieser Erkrankungen, die Lymphodermia perniciosa, darzubieten im stande ist; unsere Kenntnisse von den hier vor sich gehenden histologischen Veränderungen (namentlich innerer Organe) sind im Anfangsstadium zu ungenügend, zumal die sichere Diagnose ja erst im späteren Stadium retrospectiv gestellt werden kann. Die Häufigkeit der Combination dieser ausgedehnten Erythrodermieen mit folgender lymphatischer Leukaemie weist auf die Notwendigkeit hin, suspecte Fälle in die genaueste klinische und haematologische Beobachtung zu nehmen. Bessere Anhaltspunkte scheinen einige mit Sarkomen vereinigte Leukaemiefälle zu bieten. Ob der Vorgang in diesen Fällen allerdings jemals so einfach ist, wie er gewöhnlich in dem bekannten Lücke'schen Falle aufgefasst wird, bei dem die entstandene Leukaemie auf die Überschwemmung des Blutes durch ein in die Blutbahn hineingewuchertes Lymphosarkom, einem Abtropfen von Lymphocyten vergleichbar, geschoben wurde, erscheint zweifelhaft. Bedeutungsvoller ist die bereits mehrfach erörterte Auslegung Neumanns, welche die lymphatische Leukaemie auf die specifische Reizung eines schon vorher hyperplastischen Knochenmarks bezieht, wie wir es schon bei den Fällen acuter lymphatischer Leukaemie, welche einer schweren Anaemie folgten, kennen gelernt haben (Strauss).

Digitized by Google

d) Diagnose.

Die Diagnose der lymphatischen Leukaemie kann klinisch nur durch den **Nachweis des specifischen (lymphatischen) Blutbefundes** gesichert werden. Grosse Lymphome, Milztumor, Neigung zu Blutungen, eventuell verbunden mit den beschriebenen Affectionen der Haut (Urticaria, Erytheme, Tumoren), deuten auf die Diagnose hin und drängen zur Blutuntersuchung. In einer gewissen Anzahl von Pseudoleukaemiefällen ist das einzige objective Unterscheidungsmittel sogar nur der Grad der Blutveränderung, da alle anderen Symptome beiden Krankheiten gemeinsam sind und auch der Blutbefund bei beiden Affectionen eine gleichsinnige Wandlung durchgemacht hat.

Aber auch sonst ist der Blutbefund stets das wichtigste und ausschlaggebendste Unterscheidungsmittel, denn alle anderen klinischen Symptome ausser ihm können die Diagnose der lymphatischen Leukaemie nur wahrscheinlich machen, aber nicht sichern.

Die Unterscheidung von der Pseudoleukaemie und den dieser Affection ähnlichen Leiden werden wir im nächsten Abschnitt (S. 90) betrachten.

Ist durch die Constatierung einer starken Leukocytenvermehrung das Vorhandensein einer Leukaemie überhaupt erkannt worden, so gelingt die Unterscheidung der lymphatischen von der myeloiden Leukaemie nicht selten — bis zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit — bereits durch grobklinische Symptome. So stellt die isolierte Milzvergrösserung der myeloiden Leukaemie, bei der das Organ der Hälfte bis Dreiviertel der ganzen Bauchwand anliegt, ein nicht so seltenes charakteristisches Bild dar, welches der grossen Mannigfaltigkeit und Ausbreitung der pathologischen Veränderungen bei der lymphatischen Leukaemie (der vorzugsweisen Vergrösserung sämtlicher Lymphdrüsen), dem Mangel von Knochensymptomen, den atypisch localisierten Tumoren in äusseren und inneren Organen, eventuell auch schnellerem Verlauf, scharf gegenübersteht. Diese Wahrscheinlichkeit kann aber auch wieder nur durch den genauen mikroskopischen Blutbefund, wie ihn am frischen Blut schon Virchow in unübertroffener Weise geschildert hat, und wie er durch Ehrlichs Methoden leicht von jedermann festgelegt werden kann, zu sicherer Entscheidung erhoben werden; es steht hier das für die myeloide Leukaemie charakteristische bunte Blutbild mit seiner Polymorphie der einfachen Lymphocytenvermehrung der lymphatischen Leukaemie gegenüber.

Digitized by Google

e) Prognose.

Die chronische lymphatische Leukaemie ist als eine tödlich verlaufende Krankheit zu bezeichnen. Ihre Dauer schwankt in sehr erheblichen Grenzen, wenn wir den ganzen Verlauf berechnen; sie braucht nur wenige Monate zu währen und kann mehrere Jahre betragen. Vom deutlichen Eintritt des kachektischen Stadiums an übersteigt die Krankheitsdauer aber selten ein Jahr. Während des Verlaufes kommen teils spontan, teils durch intercurrente Krankheiten, teils durch die Therapie erzeugt starke und lange dauernde Remissionen vor. Die wenigen Berichte von völligen Heilungen kranken zum Teil an der Sicherung der Diagnose, welche bis in die neueste Zeit hinein zuweilen nicht mit der erforderlichen Sorgfalt begründet ist; andererseits fehlt oft die genügende Weiterbeobachtung, deren Mangel Grund für den Einwand darbietet, dass es sich nur um eine vorübergehende Remission gehandelt habe. Für die letztere Auffassung spricht auch der häufige Bericht, dass Fälle von Pseudoleukaemie, die durch Arsen erheblich gebessert waren, nach längerer freier Zeit zu Grunde gingen, meist unbeobachtet, zuweilen aber mit der ausdrücklichen Constatierung eines in Form von ausgesprochener lymphatischer Leukaemie eingetretenen Recidivs.

Da wir als Hauptcharakteristicum der lymphatischen Leukaemie den in irgend einer Weise lymphaemischen Blutbefund ansehen, so müssen wir, bei der infausten Prognose der Leukaemie, für jeden Fall lymphatischer Tumoren die grössten Bedenken bezüglich eines günstigen Ausganges hegen, sobald im Blute sich Zeichen einer Lymphocytenvermehrung vorfinden.

Die Formen des Todes haben wir bereits bei der Besprechung des Krankheitsverlaufes kennen gelernt.

f) Therapie.

Die ärztliche Behandlung der chronischen lymphatischen Leukaemie vermag zwar häufig einiges zu leisten, um die objectiven Krankheitserscheinungen zu bessern und die subjectiven Beschwerden zu lindern, eine wesentliche Beeinflussung der Krankheitsdauer erfolgt aber nur selten, und namentlich die Abwendung des tödlichen Ausganges wird durch unsere Mittel nicht erreicht.

Die einfache chirurgische Vornahme, alles Krankhafte fortzuräumen, ist unausführbar. Teilweise Exstirpationen werden, meist aus mechanischen Gründen, zuweilen indiciert sein. Vor allem die Fälle mit grossen Tumoren und geringer Blutveränderung (Pseudoleukaemie in unserem Sinne) bieten hier Indicationen. Einesteils ist es die häufige Atem-

Digitized by Google

behinderung infolge der Halslymphome, welche zuweilen zu deren Entfernung schreiten liess, andererseits die Beschwerden, welche die grosse Milz verursachte. Ein andauernder Effect ist durch die Drüsenexstirpation, die oft erstaunlich leicht ausführbar ist und gut ertragen wird, nie erzielt worden. Die Milzexstirpation bietet bei der Pseudoleukaemie eine viel bessere Prognose als bei der wahren Leukaemie, indessen erfolgt doch nach einigen Monaten so gut wie regelmässig der Tod. Operative Eingriffe bei höheren Graden der Blutveränderung sind wohl stets contraindicirt, da der momentane Erfolg durch die nach dem Eingriff oft erst rapid fortschreitende Entwicklung des Processes aufgehoben wird, und hauptsächlich wegen der unmittelbaren Gefahr der tödlichen Blutung.

Ratsamer erscheint es dagegen, mit der Entfernung isolierter langdauernder und weder zum Fortschreiten, noch zur Rückbildung geneigter Drüsentumoren unbekannter Ätiologie nicht zu lange zu warten, wenn irgend ein Anzeichen dafür spricht, dass es sich um einen leukaemischen Tumor handeln könne.

Von äusseren Mitteln werden verschiedene Arten der Jodapplication verwendet. Einen guten Erfolg hat man zuweilen nach Jodoformeinpinselungen gesehen (Moleschott, in dessen Fall allerdings Zweifel an der Sicherheit der Diagnose bestehen dürften, Fleischer und Pentzoldt), vielleicht als Folge der gleichzeitig erzeugten andauernden Durchfälle. Verkleinerungen der Milz hat man durch Auflegen einer Eisblase erzielen können, aber ohne einen weiteren Einfluss auf die Krankheit.

Nachdem man durch das Überstehen acuter Infectionskrankheiten (Cholera, insbesondere aber Erysipel) ein Verschwinden oder wenigstens eine erhebliche Abnahme der Lymphome und der Lymphaemie gesehen hat, wurden mehrfach Impfungsversuche in therapeutischer Absicht angestellt. Die Erfolge dieser Erysipelübertragungen sind nicht ermutigend, zumal wenn man die Gefahren der Methode berücksichtigt. Bemerkenswert ist, dass Misslingen des Einimpfungsversuches sowohl von Streptococcencultur als auch von Erysipelmasse berichtet wird (Mager). Es gingen aber auch intercurrente Infectionskrankheiten ganz einflusslos vorüber (Hirschlaff).

Diesen Infectionsversuchen am nächsten stehen die mehrfach mit gewissem Erfolg angewandten Injectionen von organischen Stoffwechselproducten, deren Einfluss auf die Lymphaemie und zugleich auf die ganze Krankheit in Analogie zu der bekannten Beeinflussung der Leukocytose durch diese Stoffe versucht worden ist (Milzextract Jacob; Spermin Richter; Tuberculin, Nucleïn Pal). Die erzielten Leukocytenverminderungen waren nur sehr vorübergehend; da indessen immerhin eine gewisse Herabsetzung der Zahl der weissen Blutkörperchen erreicht worden ist, dürften diese Versuche, im Zusammenhalt mit der sicher

Digitized by Google

constatierten weitgehenden Rückbildung der Lymphaemie durch infectiöse Processe, als nicht absolut aussichtslos bezeichnet werden.

Von inneren Mitteln seien zunächst die Jodpräparate (insbesonders Jodkali) erwähnt, denen Wunderlich in seiner ersten Mitteilung über generalisierte Lymphome Heilwirkungen zuschreibt. Vom Chinin hat Mosler in einem Falle, dessen Diagnose nicht über jeden Zweifel erhaben ist, eine anscheinend complete Heilung gesehen. Sonst werden die Wirkungen dieser beiden Mittel aber geradezu als differentialdiagnostischer Behelf zur Unterscheidung von Syphilis und von Malaria benutzt.

Das einzige Mittel, das in einer gewissen Anzahl von Fällen (und zwar vornehmlich bei den grossen Lymphomen mit wenig lymphaemischem Blutbefund) grosse Erfolge aufzuweisen hat, ist das Arsen. Der Erfolg der Arsentherapie ist meistens im Anfange gut. Leider erfolgt fast immer bald ein Recidiv, dem das Arsen nichts mehr anhaben kann, und der tötliche Ausgang wird nur hinausgeschoben, aber nicht verhütet (Bramwell).

Das Arsen wird in den verschiedenen Arten gegeben, welche im zweiten Heft dieses Teiles ausführlich erörtert worden sind (S. 180 ff.)

Als Pillen werden die alten Pilulae asiaticae mit Piper nigrum verwendet oder besser mit Natrium carbonicum saturiert:

Acid. arsenicos.	0·3
Natr. carbonic.	1·0
Pulv. radic. Liquir.	
Succ. Liquir. ää	5·0
Glycerini	gtt. II

M. f. mass. pilul. e qua form. pilul. No. C.

Mit 2 Pillen täglich wird begonnen, bis auf 6 und mehr gestiegen.

In Tropfenform giebt man Solutio Fowleri rein 3 mal täglich 3 bis 15 Tropfen, täglich um einen Tropfen steigend, oder Sol. acid. arsenicos. (0·25 :) 50·0, 3 mal täglich 6 bis 30 Tropfen. Der Anstieg sei stets langsam; wenn keine Intoxicationserscheinungen eintreten, bleibe man ruhig bei den hohen Dosen, ohne wieder herabzugehen. Plötzliches Aussetzen, falls es nicht durch acute Vergiftungssymptome erzwungen wird, ist strengstens zu vermeiden; es wirkt in diesen Fällen oft ausserordentlich schädlich durch Entwicklung eines schwer zu überwindenden kachektischen Zustandes. Daher sei der Abstieg, falls das Arsen aus der Behandlung fortgelassen werden soll, stets sehr allmählich, wenn auch keine so grosse Vorsicht nötig ist wie beim Anstieg.

Genauer dosierbar und von stärkerer Wirkung, häufig auch besser ertragen, ist die Verwendung von subcutanen oder intravenösen Injectionen,

Digitized by Google

welch letztere namentlich für höhere Dosen empfehlenswert sind. Sie werden mit steriler Spritze nach peinlichster Säuberung der Haut mit Seife, Äther und Alkohol in eine der oberflächlichen Venen der Ellenbeuge vollführt. Es ist gut, eine grössere Spritze zu benützen und durch Ansaugen vor der Injection sich (durch Bluteintritt in die Spritze) zu überzeugen, dass die Nadel sich im Gefässlumen befindet. Als Lösung für subcutane Injection ist eine modificierte Köbner'sche Mischung zu empfehlen, deren Cocaïnzusatz auch das leichte, circa eine Viertelstunde lang dauernde Brennen, das sonst der Arseninjection zu folgen pflegt, verhindert:

Natr. arsenicos.	0·1
Cocaïn. hydrochloric.	0·03
Aq. bis destillat. ad	10·0

M. D. Sterilisa.

Davon wird täglich 0·5—2 cm^3 injiciert, wenn gut ertragen, noch höhere Dosen. Für intravenöse Injection fällt der Cocaïnzusatz fort, so dass die reine Köbner'sche Lösung verwendet wird. Sorgfältigste Sterilhaltung der Injectionsflüssigkeit ist die Vorbedingung dieser Therapie.

Noch stärker wirkt zuweilen die intraparenchymatöse Injection von Arsenlösung, wie sie von Billroth und Winiwarter empfohlen wird.

Alle diese Massnahmen müssen viele Monate lang fortgesetzt werden.

Fast gar keine Erfolge hat die interne und subcutane Behandlung mit organo-therapeutischen Mitteln (Thyreoidea-, Drüsen- und Markpräparaten) erzielt. Leichten Erfolg sah nach Knochenmarktabletten Whait, erzielte aber keine dauernde Heilung; andere angeblich erfolgreiche Fälle (Macalister) sind in ihrer Diagnostik zu unsicher.

Alles in allem sind wir auf die symptomatische Therapie angewiesen, welche nach den allgemein giltigen Methoden die Leiden der Kranken möglichst erleichtern und den Kräftezustand möglichst lange erhalten soll. Unter den hier in Betracht kommenden, wenigstens oft einen zeitweiligen Erfolg erzielenden Mitteln seien die Sauerstoffinhalationen erwähnt, die ebenso wie die gleichfalls empfohlenen Kohlensäure-Einatmungen (Ewart) zuweilen bedeutende Erleichterung verschaffen sollen. Unter den vielfach zu verwendenden appetitanregenden Mitteln empfiehlt Litten und Vehsemeyer besonders das Berberinum (hydrochloricum schwer-, sulfuricum und phosphoricum leichtlöslich), ein Mittel, das sonst gegen Malaria hier und da Anwendung findet und auch als Stypticum verwendet wird. Die Dosen sind 0·1—0·3 mehrmals täglich in Pillen, Lösung oder subcutan.

Digitized by Google

II.

Die Pseudoleukaemie.

a) Symptome und Verlauf.

Unter dem Namen **Pseudoleukaemie** (Cohnheim) wird eine grosse Zahl von Fällen zusammengefasst, deren gemeinsame Symptome in der Vergrösserung lymphatischer Apparate, besonders multiplen Lymphdrüsentumoren und Milztumor, bestehen, ganz in der Art der lymphatischen Leukaemie; sie unterscheiden sich aber von dieser durch den Blutbefund, welcher nur Verminderung der roten Blutkörperchen, aber keine nennenswerte Vermehrung der weissen Blutkörperchen aufweist.

Aus der älteren Litteratur wurden vor Allem die Fälle von Hodgkin und Wunderlich mit dieser Krankheit identificiert, und nach Hodgkins Namen, als dem ersten Beschreiber, wird die Krankheit häufig als **Hodgkins disease** benannt. Auch die Namen **Lymphosarkom** (Virchow, Langhans) und **malignes Lymphom** werden vielfach als Synonyma gebraucht.

Wir haben bereits an mehreren Stellen gesehen, dass der so häufig als normal oder als nur anaemisch bezeichnete Blutbefund dieser Fälle doch gewisse Besonderheiten aufweist, welche ihn dem lymphatisch-leukaemischen sehr nahe bringen. Es gelingt nämlich durch genauere Erforschung der Bluthistologie auch bei normalem Verhältnis W : R oder bei nur mässiger Vermehrung der weissen Blutkörperchen stets der Nachweis einer **relativen Lymphocytenvermehrung** in den Fällen, welche genau der pathologisch-anatomischen Beschreibung Cohnheims entsprechen. Der ursprünglich anatomische Begriff der Pseudoleukaemie hat sich aber allmählich, mit seiner Übertragung auf klinische Fälle, bedeutend erweitert, im Gegensatz zu dem Verhalten bei der wahren Leukaemie. Auch die Leukaemie ist zuerst an der Leiche von Virchow erkannt und richtig gedeutet worden, und später erst, als der Begriff durch Virchows meisterhafte Beschreibung bereits zu einem classischen Bilde geworden war, wurde die Diagnose am lebenden Menschen gestellt.

Digitized by Google

Diese Übertragung ging bei der wahren Leukaemie leicht und sicher beweisbar von statten. Bei der Pseudoleukaemie lässt der Beweis der rechtmässigen Übertragung des pathologisch-anatomischen Befundes auf die klinischen Fälle oft viel zu wünschen übrig, und der klinische Begriff der Pseudoleukaemie wird häufig nur wie ein Sammelname aller möglichen generalisierten Lymphombildungen ohne leukaemischen Blutbefund gebraucht.

In dieser so viele heterogene Bestandteile beherbergenden Gruppe ist es allmählich gelungen, durch Abtrennung bestimmter, im Laufe der Zeit schärfer präcisierter klinischer Bilder einige Klarheit zu schaffen.

In einer grossen Anzahl von pseudoleukaemieartigen Fällen, deren Blut nicht die von uns als charakteristisch angesehene relative Lymphocytose, sondern einen wirklich normalen oder nur einen anaemischen Befund aufwiesen, ist der Beweis geführt worden, dass es sich um ein ganz anderes Leiden handelt, nämlich entweder um eine besondere Form der **Drüsentuberculose,** oder um die Affection, welche nach Kundrats Vorgang aus der Reihe der Virchow'schen Lymphosarkome unter dem Namen Lymphosarkomatosis herausgehoben wurde.

Um die Entscheidung zwischen diesen (und noch einigen ähnlichen) Krankheiten zu treffen, genügen bei weitem nicht mehr die Kriterien: leukaemieartiges Aussehen ohne leukaemischen Blutbefund, welche noch vor kurzem zur Diagnose „Pseudoleukaemie" zu berechtigen schienen. Wir werden bei der Besprechung der Diagnose sehen, welche Anforderungen gestellt werden müssen, um einen Fall wirklich als Pseudoleukaemie anzusprechen.

Die **Symptome** der Pseudoleukaemie sind oft denen völlig gleich, welche wir bei der chronischen lymphatischen Leukaemie kennen gelernt haben, sodass ihre genaue Beschreibung zum grössten Teil eine Wiederholung des dort bereits Gesagten bilden würde. Wir geben daher nur eine Übersicht der abweichenden Befunde. Indessen muss von vornherein nochmals bemerkt werden, dass der Wert gewisser Abweichungen namentlich aus dem Grunde schwer zu beurteilen ist, weil der Begriff der Pseudoleukaemie eben nicht überall in der scharfen Umgrenzung aufgefasst wurde, die wir ihm zu geben uns genötigt sehen, und wir in älteren Fällen oft keinen Anhaltspunkt mehr haben, einen sicheren Beweis für ihre pseudoleukaemische Natur zu führen.

Die Krankheit beginnt unmerklich mit der **Anschwellung der lymphatischen Organe,** an denen vorher entweder gar keine nachweisliche Veränderung constatiert worden war, oder die sich schon längere

Digitized by Google

oder kürzere Zeit vorher infolge anderer Affection (cf. u. Ätiologie) in einem hyperplastischen Zustande befunden haben. Die stärkere Disposition des männlichen Geschlechtes, welche wir bei allen anderen lymphaemischen Affectionen, besonders bei acuter Leukaemie und beim Chlorom, in nicht ganz so hohem Grade bei der chronischen lymphatischen Leukaemie fanden, wird auch von der Pseudoleukaemie geteilt (Brousse und Gérardin, Gowers). Nach Rudler überwiegt das männliche Geschlecht dreimal das weibliche. Die bevorzugten Altersgrenzen liegen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahre, ohne dass die Krankheit aber in späterem Alter auffallend seltener würde. Auch sind gerade aus dem Kindesalter eine erhebliche Anzahl von Fällen bekannt (Fischer: 7 von 12 Kranken). Der bevorzugte Sitz der grössten Lymphome ist, vielleicht noch mehr als bei allen anderen Symptomen, die Halsregion.

Man unterscheidet eine weiche und eine harte Form der Drüsentumoren.

Die **weiche** Form gleicht in jeder Beziehung den Lymphomen der chronischen lymphatischen Leukaemie. Die Tumoren sind weich bis prallelastisch, scharf von einander abgrenzbar, elliptisch, mit glatter Oberfläche. Diese Drüsen können im Laufe der Zeit sich in die harten Gebilde umwandeln, und häufig bestehen beide Formen nebeneinander bei demselben Kranken, oder es ist die Unterscheidung nach der Consistenz überhaupt schwierig.

Oft aber sind die Lymphome von vornherein **hart.** Eine genaue Procentzahl ist zur Zeit auch aus grossen Statistiken nicht herauszulesen, da in die Gruppe der harten Lymphome alle jene diagnostisch unsicheren und zum Teil sogar schon mit Sicherheit abtrennbaren Bildungen gehören (Tuberculose, Lymphosarkomatosis), welche das klinische Bild der Pseudoleukaemie verdunkeln.

Die **Milz** ist meistens, aber, wie bei der lymphatischen Leukaemie, nicht constant vergrössert. Indessen kommen gerade bei der harten Form der Pseudoleukaemie die grössten überhaupt beobachteten Milzen vor. Es vermag sogar der Milztumor in seltenen Fällen, wo die äusseren Drüsen nicht vergrössert sind, das hervorstechendste klinische Symptom zu bilden. Hier wie bei den Drüsentumoren fehlt aber noch die genauere Differenzierung der verschiedenen Arten; es fehlt an einer genügenden Zahl gut untersuchter Fälle, um zu entscheiden, ob bei isolierter Milzschwellung die Diagnose der Pseudoleukaemie überhaupt gestattet ist, oder ob nicht, wie Türck andeutet, es sich meistens um eine Lymphosarkomatosis im Sinne Kundrats handle. Seltene Fälle von isolierten Milztumoren mit relativer Lymphocytose (meist nach dem Überstehen von Malaria), welche einen ungünstigen Verlauf nehmen, sprechen für

Digitized by Google

das Vorkommen der Pseudoleukaemie mit vorzugsweiser oder ausschliesslicher Localisation der lymphatischen Neubildung in der Milz.

Die lymphatische Hyperplasie des **Knochenmarks** scheint nicht so constant zu sein wie bei der wahren lymphatischen Leukaemie, jedenfalls macht sie so wenig klinische Symptome wie bei dieser. Einige Fälle, die unter dem Namen myelogene Pseudoleukaemie (v. Baumgarten), Lymphadenia ossium (Nothnagel) beschrieben sind, und deren Hauptveränderungen im Knochenmark liegen, werden wir zugleich mit den sogenannten multiplen Myelomen im Abschnitte über die Diagnose besprechen. Da der ihnen eigentümliche Blutbefund nur anaemisch ist und keine Lymphocytenvermehrung zeigt, dürften diese Fälle wohl von der eigentlichen Pseudoleukaemie abzusondern sein.

Als das Hauptcharakteristicum der Pseudoleukaemie sehen wir, wie bei der Leukaemie, den **Blutbefund** an. Wie wir bereits in der Einleitung gesehen haben, ist in zahlreichen Pseudoleukaemiefällen eine ganz erhebliche Aenderung der Leukocytenzahlen vorgefunden worden, und sogar Cohnheim macht bereits in dem ersten als Pseudoleukaemie beschriebenen Falle eine diesbezügliche Bemerkung. Die Angabe, dass bei der Pseudoleukaemie die körperlichen Bestandteile des Blutes keine Verschiebungen darbieten ausser einer leichten oder schwereren Oligocythaemie und anderen Zeichen der Anaemie, besteht nicht zu Rechte. Die Vermehrung der Blutzellen betrifft in diesen Fällen **ausschliesslich die Lymphocyten.** Die Vermehrung der Gesamtzahl der weissen Zellen ist dabei oft so gering, dass das Verhältnis zu den roten Blutkörperchen nicht oder kaum merklich gestört wird, ein Resultat, dessen Zustandekommen dadurch begünstigt wird, dass die Menge der übrigen Leukocyten, namentlich der polynucleären-neutrophilen, in diesen Fällen erheblich verringert ist. Da die Zahl der weissen Blutkörperchen aber schon unter physiologischen Bedingungen erheblichen Schwankungen unterworfen ist, kann man der absoluten Leukocytenmenge nicht die ausschlaggebende Bedeutung zuerkennen. Diese feinen Abweichungen von der normalen Blutmischung werden nur durch die Betrachtung des Verhältnisses zwischen den verschiedenen Leukocytenarten erkennbar. Sind 4000 Lymphocyten im Cubikmillimeter Blut vorhanden, so ist das eine absolute Lymphocytenmenge, welche bei einer noch nicht als abnorm zu bezeichnenden Leukocyten-Gesamtzahl von 12.000 nicht die physiologischen Grenzen übersteigt (33 %), unter einer (gleichfalls im Bereich des Normalen liegenden) Gesamtzahl von 6600 aber 60 %, also etwa das Doppelte der normalen Lymphocytenmenge, darstellt.

Diese relative Lymphocytenvermehrung ist bis in die neueste Zeit hinein häufig unbeachtet geblieben und so in einer grossen Anzahl von Fällen das wichtigste klinische Kriterium der hier be-

Digitized by Google

sprochenen Krankheit nicht erhoben worden. In der — im Vergleich zu der ungeheuren Menge sogenannter Pseudoleukaemiefälle — geringen Zahl vollkommen einwandsfreier, d. h. klinisch und anatomisch ausreichend durchgearbeiteter Beobachtungen hat sich stets diese relative Lymphocytose gezeigt, und andererseits hat sich in einer Anzahl klinisch, und zum Teil sogar bei der Section, als Pseudoleukaemie angesprochener Fälle, in denen nicht die geringste Blutveränderung auffindbar war, herausgestellt, dass es sich um eine andere Affection, namentlich um eine eigentümliche Form der Tuberculose gehandelt hat.

Über den Zeitpunkt der Entstehung dieser Lymphocytose ist nichts bekannt. Das Hervorgehen der Pseudoleukaemie aus ursprünglich andersgearteten Lymphomen spricht dafür, dass die Blutveränderung erst nach einem gewissen Bestande der Lymphombildung eintritt, so dass ein Teil der multiplen Lymphome ohne alle Blutveränderung vielleicht die Vorstadien der Pseudoleukaemie bilden; eine solche Deutung wird allerdings in diesen Fällen erst retrospectiv möglich sein, und die Entwicklung von Pseudoleukaemie mit typischer Lymphocytose aus derartigen Lymphomatosen mit normalem Blutbefund darf nicht das Recht geben, im concreten Falle bereits im Stadium der generalisierten Lymphome ohne weiteres die Diagnose „Pseudoleukaemie" auszusprechen. Es ist dieses Stadium vielmehr ebenso als Vorläufer, eventuell auch als ursächliches Moment aufzufassen, wie wir es noch von Affectionen anderer Organe (Tonsillen, Haut) kennen lernen werden.

Der schwachlymphatische Blutbefund bleibt häufig lange Zeit unverändert. Der Tod ereilt den Kranken meistens, ohne dass jemals die Gesamt-Leukocytenzahl wesentlich erhöht war. Oft aber tritt kurze Zeit vor dem Tode eine rapide Vermehrung der weissen Blutkörperchen ein, so wie wir es auch bei der acuten Leukaemie in einigen Fällen sub finem vitae gesehen haben, zugleich mit rapidem Fortschreiten der übrigen Symptome (diese Fälle liegen der oft geäusserten Ansicht zu Grunde, dass die Pseudoleukaemie ein aleukaemisches Vorstadium der lymphatischen Leukaemie sei). Nur sehr selten ist bisher der allmähliche Übergang in langdauernde lymphatische Leukaemie constatiert worden (Askanazy: vor $2^1/_2$ Jahren Pseudoleukaemie; seit $1^1/_2$ Jahren bei wiederholten Blutuntersuchungen stets lymphatische Leukaemie hohen Grades; Fälle von Lymphodermia perniciosa).

Die Localisation des pseudoleukaemischen Processes in den **inneren Organen** und ihre Symptome stimmen mit denen der wahren lymphatischen Leukaemie in jeder Beziehung überein. Noch häufiger als bei der lymphatischen Leukaemie sind die dort beschriebenen urticariellen Affectionen der Haut. Die lymphatischen Tumoren der Haut kommen in völlig identischer Weise vor (Pfeiffer, dessen Fall sogar

Digitized by Google

mit Rücksicht auf die seltene Localisation der Lymphome in der Mammagegend einem leukaemischen Falle von Malherbe und Monnier identisch ist). Auch die Vorstadien der Lymphodermia perniciosa (Kaposi), die Érythrodermie mycosique der französischen Autoren, die in voller Ausbildung mit hochgradiger lymphatischer Leukaemie verläuft, sind nicht selten mit einer nur relativen Lymphocytose verbunden, wie sie für die Pseudoleukaemie charakteristisch ist. Diese universellen Erythrodermien, welche von ihren Anfangsstadien an bekannt sind, in denen noch keine auch noch so geringe Blutveränderung vorhanden ist, bilden gewissermassen alymphaemische Vorstadien der Pseudoleukaemie und stellen insofern Analoga zu den multiplen Lymphomen ohne Blutveränderung dar. Aus beiden kann sich eine Pseudoleukaemie entwickeln; aber sowenig jede generalisierte Lymphomatose an und für sich identisch mit Pseudoleukaemie ist oder ohne Ausnahme in Pseudoleukaemie übergehen muss, so wenig darf man beim Bestand einer allgemeinen Erythrodermie ohne lymphaemischen Blutbefund mit Sicherheit den Ausbruch einer Pseudoleukaemie (resp. Lymphodermia perniciosa) erwarten. Die zu Grunde liegende Krankheit mag eine ganz andere sein (universelle Psoriasis, universeller Lichen ruber, Arzneiexantheme verschiedener Art), die an und für sich gar keine Verwandtschaft, gar keine Beziehungen zur Pseudoleukaemie hat, und die nur die gleichen prodromalen Symptome hervorruft. Ob die hier besprochene Affection der Haut ein Leiden ist, das in seinem ganzen Verlaufe vom urticariellen oder ekzemartigen Anfang bis zur Leukaemie und Tumorbildung als eine Krankheitsentität aufgefasst werden muss, oder ob zu einer beliebigen universellen Dermatitis von längerem Bestande gelegentlich die Pseudoleukaemie als Complication hinzukommt, um dann eventuell noch in wahre lymphatische Leukaemie überzugehen, ist eine Frage, zu deren Entscheidung unsere bisherigen Kenntnisse nicht ausreichen.

Der **Verlauf** der Pseudoleukaemie ist meistens langsam und ohne stürmische Zwischenfälle. Die Drüsen halten sich oft in gleicher Grösse monate- und jahrelang, nehmen zuweilen sogar, teils ohne besondere Behandlung, teils infolge der Therapie, zeitweise an Volumen ab. Der Blutbefund erhält sich mit leichten Schwankungen auf gleicher Höhe; er überschreitet der Regel nach nicht die bereits genannten Grenzen von $W:R = {}^1/_{200}$ bis ${}^1/_{100}$ und bessert sich sogar zeitweise ein wenig. Zuweilen findet aber wie mit einem Schlag (Trousseau) eine universelle Ausbreitung der bis dahin meist in der Halsregion localisierten Lymphdrüsen statt, in ganz derselben Weise, wie wir es bei der lymphatischen Leukaemie bereits gesehen haben.

Fieber gehört nicht zu den häufigeren Vorkommnissen bei der Pseudoleukaemie. Über die eigentümliche pseudoleukaemieartige Affec-

Digitized by Google

tion, welche als chronisches Rückfallsfieber beschrieben ist, wird bei der Besprechung der Diagnose Näheres gesagt werden.

Die Arten des **Todes**eintrittes gleichen vollkommen den bei der lymphatischen Leukaemie aufgezählten. Entweder führen intercurrente Leiden den Tod herbei, ehe die Pseudoleukaemie selbst das Leben bedroht, oder (und zwar häufiger als bei der Leukaemie) endet das Leben infolge der Atembehinderung durch die kolossalen Tumoren an den Seiten der Luftwege. Das Leiden selbst führt, wenn das Leben nicht auf die erwähnten Weisen vorzeitig beendet wird, in langsamem Verlauf durch Kachexie zum Tode, oder durch Übergang in ein fast ausnahmslos **acutes Leukaemie**stadium.

Indessen ist bei dieser Form lymphaemischer Neubildungen der Verlauf nicht so absolut hoffnungslos wie bei der Leukaemie. Wir sind in einer gewissen Anzahl von Fällen imstande, durch energische Arsenbehandlung das Leiden zum Stillstand, ja sogar oft für lange Zeit zum Rückgang zu bringen. Ob bei wirklich ausgebildeter Pseudoleukaemie aber eine völlige, andauernde Heilung möglich ist, steht noch nicht sicher fest.

b) Pathologische Anatomie.

Der **Obductionsbefund** weicher pseudoleukaemischer Lymphome gleicht in jeder Beziehung dem bei der lymphatischen Leukaemie beschriebenen. Während wir bei dieser weichen Form nur eine allgemeine Hyperplasie des Parenchyms gesehen haben, finden wir als diametralen Gegensatz dazu bei der **harten** Form einen Bau, in dem die Vermehrung des bindegewebigen Stromas in den Vordergrund tritt. Die scharfe Abgrenzung dieser Form gegen ähnliche klinische Processe (namentlich Tuberculose) ist in den letzten Jahren, wie wir noch bei Besprechung der Diagnose des Genaueren sehen werden, einigermassen unsicher geworden, da auf die Fälle der älteren Litteratur, welche das Hauptcontingent für das Studium der pathologischen Anatomie darbieten, nicht das zur Zeit notwendig gewordene kritische Mass angewendet werden kann.

Diese Drüsen sind ebenfalls rundlich oder oval, gegen einander abgeflacht, derb, vom Finger nicht eindrückbar, ja vom Messer oft nur schwer und knirschend schneidbar. Ihre Schnittfläche ist graulichweiss bis gelb, trocken, nicht hervorquellend, oft gleichmässig fibrös oder nur von weissgelblichen dicken Strängen durchzogen, zuweilen in rundliche Herde abgeteilt.

Die **Milz** zeichnet sich häufig durch ausserordentliche Grösse aus, wie sie kaum jemals bei der wahren lymphatischen Leukaemie erreicht wird. Sie ist in allen Durchmessern vergrössert und stellt so eine Riesen-

Digitized by Google

milz unter Erhaltung der normalen Gestalt dar. In der Zusammensetzung sind diese pseudoleukaemischen Milzen den lymphatisch-leukaemischen völlig gleich. Diese grossen Milzen sind äusserst hart, meist dicht durchsetzt mit sehr derben, weisslichen, in leichtem Grade durchscheinenden, runden oder länglichen, zum Teile zusammenfliessenden, gefässdurchzogenen Knötchen, die den vergrösserten Follikeln entsprechen, und zwischen denen noch Reste der braunroten Milzpulpa als verschieden breite Streifen liegen (Langhans).

Das **Knochenmark** ist noch nicht so regelmässig in den Bereich der Betrachtung gezogen worden, wie es seine Wichtigkeit erforderte. Jedenfalls wird es häufig und in genau derselben Weise verändert gefunden wie bei der ausgesprochenen lymphatischen Leukaemie. Den eigentümlichen Knochenbefund, welchen die multiplen Myelome und ihre osteosclerotische Abart darbietet, werden wir bei der Besprechung der differentiell-diagnostisch in Betracht kommenden Affectionen beschreiben, da die einfache Hinzurechnung auch nur eines Teiles dieser Fälle zur Pseudoleukaemie (als eine im Knochen localisierte Abart) nicht ohne weiteres angeht.

Der **histologische Bau** der pseudoleukaemischen Neubildungen entspricht völlig dem der lymphatischen Leukaemie. In exstirpierten Drüsen (Goldmann, Fischer) findet man die Anordnung der normalen Lymphdrüse mit grosszelligem Keimcentrum und kleinzelliger peripherischer Schicht noch erhalten, ganz wie Bizozzero es für die Leukaemie beschrieben hat. Von Goldmann ist das Vorkommen reichlicher Anhäufungen eosinophiler Zellen gesehen worden, ein Befund, der aber nicht charakteristisch zu sein scheint, sondern auch in andersgearteten Lymphomen bekannt (Fischer) und bei der Pseudoleukaemie bei weitem nicht constant ist.

Die parenchymatösen Bestandteile der harten Form sind gleichfalls Lymphocyten; neben ihnen finden sich, wie bereits Langhans hervorgehoben hat, in diesen Lymphomen vielkernige Zellen mit gleichmässig durch den Zellleib verteilten Kernen. Diese zelligen Bestandteile treten mehr oder minder zurück gegen das bindegewebige Stroma, das, zu derben, fibrösen Faserzügen entwickelt, die lymphatischen Partieen stellenweise bis auf geringe Reste erdrücken kann. Bis zu diesen sclerotischen Formen bestehen alle Übergänge in den verschiedenen Fällen, und verschiedene Stadien können sogar in den Drüsen eines und desselben Falles gemischt vorkommen.

Wo regressive Metamorphosen in den pseudoleukaemischen Neubildungen (ganz besonders in den Lymphdrüsen) beschrieben sind, muss die Diagnose zweifelhaft erscheinen. Es dürfte daselbst eine genaue

Digitized by Google

Nachforschung von nöten sein, ob es sich nicht um jene tumorartige Tuberculose (Sternberg) oder um eine Mischung mit Tuberculose (Fischer) handelt.

c) Ätiologie.

Betreffs des Erregers der Pseudoleukaemie ist unser Wissen nicht grösser als bei der lymphatischen Leukaemie. So vielfach das Leiden als ein durch Infectionsträger erzeugtes bezeichnet und so häufig bei ihm Mikroorganismen gefunden oder durch Einimpfung der lymphatischen Neubildungen in den Tierkörper Tumoren erzeugt worden sind (Roux und Lannois, Delbet), fehlt doch ein überzeugender Beweis, zumal die Wahrscheinlichkeit gross ist, dass es bei den positiven Impfexperimenten sich um Tuberculose gehandelt hat.[1])

Als Einleitung der Krankheit wurden seit Trousseau locale Affectionen lymphatischer Organe, namentlich im Bereich des Kopfes (besonders Tonsillarschwellungen und Abscesse) bezeichnet, nach deren operativer Behandlung (blutige Mandel- und Drüsenexstirpation) nicht selten („wie durch einen Peitschenschlag, der den Keim erweckt", Rudler) die plötzliche Überschüttung des Körpers mit Lymphomen einsetzt.

Als weiterer Vorläufer wird eine grosse Zahl von Infectionskrankheiten genannt: Malaria (häufig), Typhus, Syphilis (Peter), Masern, Scharlach, Bienenstich (Billroth). Ein familiäres Vorkommen, welches bei Casati (10jähr. Mädchen, dessen Vater und Grossmutter), Biermer (2 Schwestern im Alter von 3 und 4 Jahren), Eichhorst (12jähr. Sohn und dessen Vater), Orthner (2 Schwestern, die Affection der einen aber nicht differentialdiagnostisch ganz gesichert), Croq fils (Mutter und Kind), Senator (2 Zwillingsschwestern) notiert ist, wird gleichfalls für die infectiöse Natur ins Feld geführt (Pawlowsky, Rudler).

Die Prädisposition des männlichen Geschlechts ist ausgesprochen, nicht so sehr die einer engeren Altersgrenze (zwischen 20 und 40 Jahren), Punkte, auf welche wir bereits bei der Ätiologie eingegangen sind.

Namentlich in dieser Frage wird eine Klarheit erst dann geschaffen werden, wenn die Diagnose mit derjenigen Präcision aufgestellt wird,

[1]) Delbet macht diese Annahme sogar zur Sicherheit, wenn er sagt (cit. nach Rudler): „Klinisch handelt es sich darum, die Natur einer Krankheit festzustellen, deren Symptomencomplex fixiert ist. Wenn wir Fälle finden, wo alle charakteristischen Symptome vereint sind: allgemeine Drüsenvergrösserung, Leukocytose, eigenartige Cachexie, so müssen wir diese Befunde zur Diagnose Lymphadenom zusammenfassen. Und wenn die bakteriologische Untersuchung und der Tierversuch beweist, dass es sich um Tuberculose handelt, so müssen wir logisch schliessen, dass gewisse Fälle von Lymphadenom tuberculöser Natur sind."

Digitized by Google

welche unsere heutigen Kenntnisse uns auszuüben ermöglichen. Leider ist bisher eine genaue Abtrennung von den klinisch ähnlichen Formen bei weitem nicht in allen bekanntgegebenen Fällen möglich.

d) Diagnose.

Der Begriff der Pseudoleukaemie ist von jeher einer der umstrittensten gewesen, und erst die neueste Zeit beginnt Klarheit über dieses dunkle Symptomenbild zu bringen. Von jeher hat Virchow die Ansicht verfochten, dass unter der Bezeichnung Pseudoleukaemie nichts als eine Zusammenstellung mehrerer Krankheiten von ganz verschiedener Art zu verstehen sei.

Unter den vielen Synonyma, mit welchen diese Krankheit im ganzen oder einzelne besondere Formen bezeichnet werden, befinden sich einige, welche wir als gesonderte Begriffe differentielldiagnostisch müssen abzugrenzen suchen. Dahin gehören neben einer grossen Abteilung der malignen Lymphome (d. h. den Fällen, welche unter das Gebiet der Lymphosarkomatosis Kundrats fallen):

die Anaemia splenica (Strümpell),
die Anaemia pseudoleucaemica infantium (v. Jacksch),
das chronische Rückfallsfieber (Ebstein),
die multiplen Myelome (Rusticky).

Bereits in der Einleitung, und seitdem im Verlaufe unserer Ausführungen zu wiederholten Malen, haben wir die Ansicht ausgesprochen, dass als Pseudoleukaemie nur Fälle bezeichnet werden dürfen, welche lymphadenoide Tumoren und eine relative Vermehrung der Lymphocyten im Blute aufweisen, dass aber ein Fall, welcher neben Lymphomen keine Blutveränderung dieser Art besitzt, nicht ohne weiteres als Pseudoleukaemie angesehen werden darf.

Es muss daher von vornherein betont werden, dass

1. betreffs der Zellneubildungen nur lymphadenoide Anhäufungen, welche in jeder Beziehung den lymphatisch-leukaemischen gleichen, gefunden werden müssen, und dass jeder andere pathologisch-anatomische Befund uns zwingt, den Fall aus der Pseudoleukaemiegruppe auszuschliessen;

2. betreffs des Blutbefundes eine procentuale Vermehrung der Lymphocyten unter den weissen Blutkörperchen insgesamt constatiert werden muss, während die Verhältniszahl W : R nicht grösser als $^1/_{200}$ bis $^1/_{100}$ sein darf.

Wir müssen da vor allem eine grosse Zahl von Fällen mit unveränderter Blutmischung absondern, deren Tumoren sich als eine eigentümliche Form von Tuberculose herausgestellt haben.

Digitized by Google

Unter den Fällen lymphatischer Tumoren der älteren Litteratur sind bereits eine Anzahl verzeichnet, die den Rahmen der einfachen Ansammlung lymphatischer Zellen zu überschreiten schienen, namentlich in der Weise, dass regressive Veränderungen (Verkäsung, andersartige Nekrose) oder heterogene Zellbildungen (namentlich mehrkernige Zellen und typische Langhans'sche Riesenzellen) den einfachen Bau des Lymphoms, die gleichmässige Lagerung (meist kleiner) Lymphocyten ersetzten. Eine Reihe von diesen Fällen gehört zu denen, auf welche der neue Krankheitsbegriff basiert wurde (Wunderlich); sie ermöglichten den von Wunderlich und später von Billroth angedeuteten Gedanken, dass es sich hier um scrophulöse Veränderungen handeln möge.

Nun sind im Laufe des letzten Jahrzehnts Fälle beschrieben worden, in denen teils durch den Tierversuch, teils durch histologische und bakteriologische Untersuchung in den vergrösserten lymphatischen Organen tuberculöse Veränderungen nachgewiesen wurden. Im Laufe der Jahre mehrten sich diese auf genauester Untersuchung basierten Befunde, und heute wissen wir, dass eine grosse Zahl der klinisch und bei der Section als malignes Lymphom angesprochenen Fälle nicht nur mit Tuberculose verbunden sind (Fischer), sondern eine reine tuberculöse Erkrankung darstellen (Sternberg). Die Form der Lymphdrüsentuberculose, welche zur Verwechslung mit Pseudoleukaemie führen kann, trägt gewisse Eigentümlichkeiten. Der typische Bau des Tuberkels wird meistens vermisst. Es finden sich mehr diffuse Anhäufungen grosser, endothelähnlicher Zellen, zwischen denen spärlich Tuberkelbacillen nachgewiesen werden können. In weiterer Ausbildung dieser pathologischen Gewebsformation tritt ausgedehnte Verkäsung ein, an deren Rand sich nun Riesenzellen und Tuberkelbacillen in grösserer Menge ansammeln. Neben dieser „tuberculösen grosszelligen Gewebshyperplasie" (Ziegler) bestehen zuweilen sehr erhebliche Bezirke rein hyperplastischen lymphatischen Gewebes. Viel seltener ist eine der sonst als typisch bekannten Tuberkelbildung gleichende Epithelioidzellenansammlung mit Lymphocytenwall und centraler Riesenzellbildung und Verkäsung.

Die Frage, ob es sich hier stets um eine Tuberculose handle, wird erst durch eine bedeutende Vermehrung des nutzbaren Materiales entschieden werden können. Die Thatsache, dass, je genauer die Untersuchung mit allen Hilfsmitteln moderner Technik vorgenommen wurde, desto häufiger die tuberculöse Natur durch Bacillenfund und Tierexperiment erwiesen wurde, spricht sehr für die ausserordentliche Häufigkeit der Tuberculose in diesen Fällen. Bedeutend schwerer noch dürfte die Beantwortung der Frage sein, ob es sich hier um eine reine Tuberculose handelt (wie Sternberg bewiesen zu haben glaubt) oder nur um eine Complication mit Tuberculose oder gar um eine Mischung mit

Digitized by Google

einer anderweitigen Geschwulstbildung (Sarkom, Ricker). Über die Reinheit der Tuberculose zu entscheiden sind wir nach der immerhin noch geringen Menge des Materials, welches in jeder Beziehung brauchbar ist, nicht in der Lage. Neuere Untersuchungen werden unsere besonders durch Sternberg zu einem neuen Gesichtspunkte vorgerückten Anschauungen begründen und vertiefen müssen.

Weniger exact wird die Unterscheidung von jenen anderen, oben bereits aufgeführten Symptomencomplexen sein können, weil wir bei ihnen nicht die aetiologischen Momente in Betracht ziehen können, welche uns bei der Ausscheidung der Tuberculose stützten.

1. Anaemia pseudoleucaemica infantium (v. Jacksch) s. Anaemia splenica englischer Autoren s. pseudoperniciöse Anaemie der Kinder (Ehrlich). Diese Affection besteht in einer hochgradigen Anaemie, für die ein an die perniciöse Anaemie erinnernder Blutbefund charakteristisch zu sein scheint: Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen (Megaloblasten und Normoblasten) bei Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen; oft starke Vermehrung der Leukocyten und Auftreten von Myelocyten (Ehrlich, Engel, der Blutbefund des angeblichen Leukaemiefalles von Bloch und Hirschfeld [cf. S. 17] gleicht dem für a. ps. i. typischen). Leider fehlen in den meisten Beschreibungen dieser Krankheit die genaueren Angaben über den Blutbefund (Symes, Hochsinger, Referate über die Anaemie der Kinder von Fischl und Siegert; Henoch will keine genaue Unterscheidung auf den Blutbefund basiert, welche Art der Darstellung er als Wechsel auf die Zukunft bezeichnet), und wir sind auf die Krankheitsumgrenzung mit Hilfe der übrigen klinischen Symptome angewiesen. Die Krankheit befällt junge Kinder, der Regel nach vom letzten Viertel des ersten bis zur Hälfte des zweiten Lebensjahres. Sie endet entweder mit dem Tode oder geht nach monatelangem Bestande in Heilung aus. Ihr hervorstechendstes Charakteristicum ist eine (zuweilen hochgradige) harte, glatte, oft durch die abgemagerten Bauchdecken hindurch sichtbare Milzschwellung, auf welche bereits 1849 Battersby aufmerksam gemacht hat. Die Leber ist — zum Unterschiede von dem fast regelmässig bei Leukaemie so kleiner Kinder sehr hochgradigen Lebertumor — nicht so stark vergrössert und behält ihren scharfen Unterrand (v. Jacksch). Die Anaemie documentiert sich durch die blasse und gedunsene Haut, die im Gesichte sehr häufig teils einen diffusen schwefelgelben Ton, teils mehr circumscripte gelbe Infiltrate aufweist (Symes), sowie durch den Blutbefund mit Verminderung der roten und oft starker Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Dazu kommen Blutungen in der Haut, der Nasenschleimhaut, im Munde und im Darme.

Digitized by Google

Weitere Untersuchungen müssen ergeben, ob der oben geschilderte Blutbefund einzelner Fälle (Vorkommen von Megaloblasten und Myelocytenvermehrung) eine constante Erscheinung dieses Leidens ist, welche dann die Unterscheidung von ausgesprochenen Fällen lymphatischer Leukaemie relativ leicht machen würde. Das übrige klinische Bild bietet weder eine genügende Präcision für die differentielle Diagnose gegenüber der Leukaemie, noch einer Reihe anderer anaemischen Zustände des Kindesalters dar. Im kindlichen Alter haben hochgradige Leukocytosen, wie sie bei dieser Affection vorkommen können, anscheinend nicht dieselbe Bedeutung wie beim erwachsenen Menschen (v. Jacksch); das Überwiegen der Lymphocyten ist beim Kinde schon im normalen Blute als die Regel anzusehen (Loos, Engel). Mit Rücksicht auf diese Unsicherheit in der Beurteilung des Blutbefundes im Kindesalter werden nur die wenigen mit den Methoden moderner Bluthistologie untersuchten Fälle uns ein sicheres Urteil über die Beziehungen dieser Krankheit zur Leukaemie zu fällen erlauben.

Ganz besondere Schwierigkeiten bereitet das häufige Auftreten dieser Krankheit bei syphilitischen Kindern, deren Grundleiden ganz dieselben Symptome (diffuse hereditär-syphilitische Hautinfiltration [Hochsinger], starken Milz- und mässigen Lebertumor, hochgradige Anaemie) und einen sowohl der Anaemia pseudoleukaemica infantium, als der wirklichen Leukaemie sehr ähnlichen pathologisch-anatomischen (Rundzelleninfiltration der parenchymatösen Organe) und Blutbefund (kernhaltige rote Blutkörperchen, Loos, Lymphocytose, Engel) erzeugen kann. Auch die specifische Therapie vermag in diesen Fällen häufig keine Entscheidung zu bringen, da einerseits nicht immer die Quecksilber- und Jodbehandlung zur Heilung führt und andererseits die Krankheit gar nicht selten ohne Anwendung dieser specifischen Mittel einen günstigen Ausgang nimmt.

Eine grössere Zahl genau nach allen Anforderungen pathologisch-anatomischer und bluthistologischer Diagnostik untersuchter und vor allem mit dem normalen Verhalten verglichener Fälle wird auch in diesem Gebiete voraussichtlich zur erforderlichen Klarheit leiten.

2. Anaemia splenica (Strümpell). Noch weniger exact als unsere Aussagen über das Verhältnis der Anaemia pseudoleukaemica infantium zur lymphatischen Leukaemie sein konnten wegen des Mangels genügender Kenntnisse des normalen Verhaltens und wegen nicht ausreichenden Materials genau bearbeiteter Krankheitsfälle, vermögen wir die Beziehungen der von Strümpell als Anaemia splenica beschriebenen Erkrankung der Erwachsenen zur Pseudoleukaemie und lymphatischen Leukaemie zu präcisieren. Bei der Seltenheit der Krankheit fehlt uns ein genügendes, namentlich auf seinen Blutbefund genau untersuchtes Material, welches

Digitized by Google

einer sicheren Beurteilung als Grundlage dienen könnte. Die Krankheit wird teils zu den schweren, essentiellen Anaemieen gerechnet, teils als lienale Pseudoleukaemie bezeichnet. Sie kennzeichnet sich, neben den Erscheinungen von Seiten der Milzschwellung, durch hochgradige Anaemie, welche sich im Blutbefunde als Oligochromaemie und Oligocythaemie, zuweilen mit leichter Leukocytose, ausdrückt. Besonders hervorgehoben wird der nicht selten (in der Art der perniciösen Anaemie) anfallsweise Verlauf dieser Affection, bei dem Zeiten stärkster Anaemie und Zunahme des Milztumors mit erheblichen und langdauernden Remissionen wechseln (cf. Heft 2 dieses Teiles). Was die Bezeichnung als lienale Pseudoleukaemie betrifft, so müssen wir uns gegen ihn in derselben Weise und aus denselben Gründen wenden wie gegen die Bezeichnung einer Leukaemieform als lienale Leukaemie. Wie wir bei den Leukaemiearten den Namen nicht nach den am stärksten befallenen Organen wählen dürfen, sondern nach der Art ihrer Veränderung, so müssen wir auch bei einer Einteilung des Begriffes der Pseudoleukaemie verfahren. Bisher sind sichere Fälle dieser Anaemie mit Lymphocytenvermehrung bekannt geworden, aber keine Fälle dieser Art mit Myelocytenvermehrung; und wie wir die Fälle von generalisierter Lymphombildung mit Lymphocytose als der lymphatischen Leukaemie nahe verwandt hingestellt haben, so müssen wir es auch bei dieser Anaemia splenica mit Lymphocytose thun. Eine weitere Anzahl von Fällen dürfte wiederum in das Gebiet der Tuberculose zu rechnen sein, und nicht selten scheinen diese nur Milztumor darbietenden Fälle zum Lymphosarkom zu gehören, auf welches wir alsbald näher eingehen werden. Neuere genaue pathologisch-histologische Untersuchungen sind in diesem Gebiete erforderlich und lassen eine Klärung der zur Zeit noch bestehenden Zweifel und Unsicherheiten erhoffen.

3. Chronisches Rückfallsfieber (Ebstein). Unter diesem Namen wird eine Krankheit beschrieben, die genau nach dem von Pel zuerst als eine besondere, allerdings auch vorher schon bekannte (Gowers, Murchison) Form der Pseudoleukaemie geschilderten Bilde verläuft; das Charakteristicum dieser Affection ist der regelmässige Wechsel von Fieberperioden und fieberlosen Zeiträumen, deren Dauer zwischen einer und drei Wochen, zuweilen auch noch kürzerer Zeit, schwankt. Zugleich besteht ein klinisch nachweisbarer und oft mit den Fieberperioden zu- und abnehmender Milztumor, seltener Lymphome und anders localisierte sarkomartige Rundzellengeschwülste. Der anatomische Befund wird häufig als Lymphosarkom oder Hodgkins Krankheit gedeutet. Er scheint jedenfalls vorzugsweise eine in irgendwelchen lymphoiden Organen (Drüsen, Milz, Knochenmark) gelegene maligne Geschwulst (Hammer, Sarkom, doch vgl. über die Auffassung dieses Falles das unter multiple Myelome Gesagte)

Digitized by Google

darzustellen. Erschwert wird die Beurteilung dieser Fälle durch das Vorkommen von ganz ähnlichen, die in Genesung enden und durch den oft zweifellosen Anschluss an schwere Malaria (van der Scheer), bei welcher ja gar nicht selten die für Malaria sonst typische Chininwirkung versagt und das Arsen allein Heilerfolge aufweist, gerade wie bei der Pseudoleukaemie. Ein ähnlicher recurrierender Fiebertypus ist zuweilen bei anderen malignen Geschwülsten beobachtet worden (Hampeln, Kast) und nur auf das schubweise Wachsen dieser Bildungen zu beziehen; ferner ist auch bei den zur Pseudoleukaemie gerechneten Fällen der Befund nicht immer rein lymphadenoid (Spindel- und Epithelioidzellentumoren, Schottelius in Völckers Fall), was in Verbindung mit der (allerdings vielleicht zufälligen) Combination einer lange vorher bestehenden Hauttuberculose (Hanser) den von Sternberg und früher schon von Askanazy ausgesprochenen Gedanken nahelegt, es möge sich hier oft um die bereits beschriebenen, Pseudoleukaemie simulierenden, eigentümlichen tuberculösen Lymphome handeln. Die Erklärung des Krankheitsbildes als einer Modification der Pseudoleukaemie kurzweg ist demnach wohl noch nicht als ausreichend anzusehen. Ob es gestattet ist, die Fälle von Pseudoleukaemie mit intermittierendem Fieber nach klinischen Symptomen als ein besonderes Krankheitsbild für sich zu betrachten, müssen weitere Forschungen ergeben. Sowohl die pathologisch-anatomische, als auch die bluthistologische Beschreibung ist in fast allen Fällen noch nicht hinreichend genau, um eine Entscheidung über ihre systematische Stellung zu treffen.

4. Lymphosarkomatosis. Zu ernsten Schwierigkeiten in der Diagnose vermag eine Affection zu führen, welche schon seit der Erkennung aller dieser lymphatischen Processe bekannt ist, aber erst wieder von Kundrat schärfer hervorgehoben und zur Pseudoleukaemie in Gegensatz gebracht worden ist. Diese mit dem alten, aber in veränderter und verengter Bedeutung gebrauchten Namen Lymphosarkom benannte Affection nimmt, wie die Formen der generalisierten Lymphombildungen, ihren Ausgang von lymphatischen Organen, dem Keimgewebe der Lymphdrüsen, den Milzfollikeln oder irgend einer anderen präformierten Ansammlung von Lymphocyten (vornehmlich, wie alle diese lymphatischen Neubildungen, im Gebiet des Kopfes, Rachenschleimhaut mit Tonsillen und Balgdrüsen). Ein grosser Teil dieser Lymphosarkome sensu strictiori werden nie mit pseudoleukaemischen Neubildungen verwechselt werden können, da sie als circumscripte Tumoren mit früheintretender Ulceration sich darstellen, so besonders an der Schleimhaut des Mundes und der oberen Luftwege (Störk), während die pseudoleukaemischen Neubildungen, genau wie die lymphatisch-leukaemischen, nie zum primären Zerfall gelangen.

Digitized by Google

Unüberwindlichen Schwierigkeiten können wir aber lange Zeit hindurch bei den häufigen Fällen begegnen, wo die Neubildung ihren Ausgang in den Lymphdrüsen (und auch hier wieder mit Vorliebe am Halse) nimmt, und in den seltenen Fällen, wo die Milz allein ergriffen scheint und zuweilen zu kolossaler Grösse heranwächst (Türck). Einen durchgreifenden Unterschied zwischen Pseudoleukaemie und diesem Lymphosarkom ergiebt aber der einem malignen Tumor ähnliche Verlauf der letzteren Erkrankung.

Wir lernten die Pseudoleukaemie und die lymphatische Leukaemie als verallgemeinerte Lymphombildungen kennen, deren Localisation in abgekapselten Organen (besonders Lymphdrüsen) in der Art eines gutartigen Tumors niemals die vorgebildeten Grenzen überschreitet und durch ihre eigene Vergrösserung das Nachbargewebe nur zur Seite drängt und comprimiert, ohne es zu zerstören; die Ausbreitungsart finden wir nicht der Dissemination oder Metastasenbildung der bösartigen Geschwülste vergleichbar; vielmehr war hier die generalisierte Lymphombildung als Hyperplasie schon normalvorhandenen Gewebes an den Stellen aufzufassen, wohin — ganz allgemein gesprochen — der specifische Reiz kam. Im Gegensatze dazu haben wir beim Lymphosarkom einen localen Process vor uns, der in der Art eines malignen Tumors einerseits rücksichtslos alle Gebilde in seiner Umgebung zu durchbrechen vermag und andererseits vom primären Sitz aus sich weiterhin im Körper auf der Bahn der Lymphgefässe ausbreitet. Da die Dissemination allmählich, von einer Drüsengruppe zur nächsten, vor sich geht und sich wie der primäre Tumor ausschliesslich im lymphatischen Apparat (Drüsen, Lymphfollikel, sonstige Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes) localisiert, ergeben sich auch bei dieser Krankheit multiple lymphatische Tumoren wie bei Leukaemie und Pseudoleukaemie. Da hierbei nicht die ältesten Herde auch die grössten zu sein brauchen, können weit entfernt vom primären Herd grosse Tumoren sich finden, nur durch eine Kette ganz kleiner continuierlich mit der primären Geschwulst verbunden. Meistens aber sind von den primären Tumoren aus in allmählicher Grössenabnahme die secundären Geschwülste durch den Körper verbreitet und die weitest entfernten zugleich die kleinsten (Kundrat).

Wenn die Malignität des Processes durch sein schrankenloses Wuchern sich dargethan hat, ist die Entscheidung, ob Lymphosarkom, ob Leukaemie oder Pseudoleukaemie, schon durch den äusseren Aspect leicht. Solange die Lymphdrüsentumoren dieser Krankheit aber nicht durch das Hinauswuchern durch ihre Kapsel unter einander und mit der Umgebung sich verlöten, ist die Unterscheidung von den pseudoleukaemischen und leukaemischen Lymphomen durch die blosse klinische Untersuchung der Organe unmöglich. Zuweilen wird ein zugleich vorhandenes

Digitized by Google

Lymphosarkom der benachbarten Schleimhäute (besonders des Rachens) eine sichere Diagnose erlauben. Im übrigen müssen wir wiederum für die Entscheidung am Krankenbett auf den Blutbefund recurrieren, welcher bei der Leukaemie und der Pseudoleukaemie uns eine Lymphocytenvermehrung darbietet, beim Lymphosarkom aber entweder normale Zahlen oder, in den meisten Fällen, eine — zuweilen extreme — Lymphocytenverminderung (Reinbach, Türck, cf. Heft 1 dieses Teiles, S. 67 f.).

Somit wird wohl auch hier, bei unvermischten Fällen der einen oder der anderen Affection, vornehmlich nach dem Blutbefund, stets eine sichere Angabe möglich sein, ob es sich in einem bestimmten Falle um Leukaemie handelt oder nicht; ob bei Nichtvorhandensein der charakteristischen Lymphocytose ein Lymphosarkom oder eine andere Art der bereits besprochenen Lymphome, namentlich jene eigenartigen tuberculösen Lymphdrüsengeschwülste vorliegen, darüber kann erst die anatomische Untersuchung der Tumoren selbst Klarheit verschaffen.

Nur in einem Falle wird uns die Bluthistologie im Stiche lassen, dann nämlich, wenn auf eine ursprüngliche Lymphomatose lymphaemischer Natur (meistens in der Form der Pseudoleukaemie mit unverändertem Zahlenverhältnis der roten zu den weissen Blutkörperchen) sich ein Lymphosarkom aufgepfropft hat, eine Combination, welche nicht so selten beobachtet wird, und welche zur Anschauung vom genetischen Zusammenhang dieser beiden pathologischen Vorgänge führte, in der Art, wie aus gutartigen Geschwülsten bösartige desselben Keimblattes zu entstehen vermögen (Türck). Dann kann, wenn die klinischen Gründe nicht genügen, wieder nur die mikroskopische Untersuchung der befallenen Organe die Entscheidung bringen. Während bei pseudoleukaemischen Lymphomen die Kapsel stets respectiert wird und etwa nach aussen von ihr vorhandene Lymphzellenanhäufungen nicht metastasisch, sondern stets aus den daselbst ab origine lagernden, in derselben Weise wie alle anderen lymphatischen Organe gewucherten adenoiden Knötchen sich bilden, durchwächst das Gewebe der Lymphosarkomatosis unaufgehalten die natürlichen Grenzen und durchbricht an beliebigen Stellen die Kapsel. Innerhalb des einzelnen lymphatischen Organs selbst freilich findet auch bei Leukaemie und Pseudoleukaemie, wie wir gesehen haben, häufig eine Confluenz der in der Norm deutlich von einander gesonderten Bildungen (Lymphdrüsen-Rindenknötchen und -Markstränge, Lymphfollikel in der Milz und in den Schleimhäuten) statt, da diese ja nicht durch besondere bindegewebige Hüllen streng von einander geschieden sind und ihre einfache Berührung durch centrifugales Wachstum bereits zur Confluenz führt. Hier vermag dann nur die Anordnung der Elemente und die Gestalt der Zellen den Ausschlag zu geben. Bei der Pseudoleukaemie trifft man ausschliesslich den bei

Digitized by Google

Besprechung der pathologischen Anatomie geschilderten einfachen Bau des adenoiden Gewebes an, aus mehr oder weniger reichlichem bindegewebigen Reticulum mit eingelagerten gleichmässigen, den kleinen Lymphocyten entsprechenden Rundzellen bestehend; die Tumoren der Lymphosarkomatosis dagegen sind (nach Kundrat) charakterisiert durch unregelmässige Anordnung des Gerüstes und weniger dichte Lagerung und erheblichere Grösse der Zellen.

Es bleibt noch die differentialdiagnostische Besprechung der unter dem Namen der **multiplen Myelome** bekannten Affection übrig, deren Beziehungen zu den lymphaemischen Zuständen ziemlich nahe zu sein scheinen. Ein Symptomenbild, dessen typische Wiederkehr in allen Fällen die Diagnose schon zu Lebzeiten sehr wahrscheinlich macht, charakterisiert dieses Leiden. Unbestimmte Klagen, welche sich später zu Klagen über lebhafte, tiefsitzende Schmerzen (besonders im Rumpf: Brust und Rücken, Nacken, seltener in den Gliedern) verdichten, spontane und Druckempfindlichkeit der Knochen der schmerzenden Teile (Wirbelsäule, Rippen) leiten die Krankheit ein. Im Verlaufe stellen sich oft direct sichtbare Veränderungen der Knochen (Hervortreibungen, Spontanfracturen namentlich an Rippen und Sternum) und indirect, durch das Vornübersinken des Kopfes und kyphotische Biegung der Wirbelsäule, erkennbare Deformitäten ein. Dabei entwickelt sich eine starke Anaemie und vielfache nervöse Störungen, Neuralgieen, motorische und sensible Lähmungen im Gebiete der Hirnnerven (Hypoglossus, Facialis, Senator). Zu diesen Symptomen gesellt sich als charakteristisches Zeichen die Ausscheidung der sogenannten Bence-Jones'schen Albumose durch den Urin, welche wir als ausnahmsweises Vorkommnis bereits bei der lymphatischen Leukaemie kennen gelernt haben (S. 55). Der anatomische Befund besteht in eigenartigen lymphomartigen Tumoren im Mark der Knochen, die meistens zur Rarefication der Compacta (als Grund der erwähnten Fracturen) führten und daher in den ersten Fällen (bereits im Falle von Mc Intyre, bei welchem Bence-Jones seinen Eiweisskörper nachwies) zur Annahme einer Osteomalacie Veranlassung gaben. In seltenen Fällen[1]) endet der Process nicht in einer Auflösung der compacten Knochensubstanz, sondern in einer Osteosklerose, welche die Mark-

[1]) Hammers Fall haben wir in dem Abschnitt über das chronische Rückfallsfieber citiert, wo wir die von dem Autor angenommene Erklärung der Tumoren als Sarkome aufführten, eine Auffassung, die nach v. Baumgartens Ausführungen und im Vergleich mit den Fällen von v. Baumgarten (als myelogene Pseudoleukaemie bezeichnet) und Nothnagel (als Lymphadenia ossium benannt) geringere Wahrscheinlichkeit für sich hat als die Annäherung an pseudoleukaemische Vorgänge.

Digitized by Google

räume bis auf eine ganz geringe, von einem roten, meistens aus Lymphocyten in der Überzahl gebildeten Gewebe erfüllte Reste zum Schwinden bringt. Der Blutbefund zeigt anaemische Symptome, aber keine Vermehrung der weissen Zellen und, in den genau berichteten Fällen, keine relative Lymphocytose. Im übrigen Körper sind nicht selten Lymphome innerer Organe constatiert.

Die meistens locale Lymphombildung, welche die multiplen Myelome darstellt, mit ihrem negativen Blutbefund ist der diffusen lymphoiden Hyperplasie, welche nach der Auffassung Neumanns die Grundlage jeder Leukaemie bilden soll, gegenübergestellt worden; doch ist der von Pappenheim angedeutete Gedanke des Überganges der localisierten in eine vollständige lymphatische Hyperplasie des Marks noch nicht beobachtet.

Leider liegt in keinem der bisher bekannten Fälle ein so genaues Protokoll der histologischen Untersuchung vor, dass die Entscheidung über die Art der (gerade im Knochenmark nur sehr schwer zu beurteilenden und leicht zu verwechselnden) Rundzellen einwandsfrei möglich wäre. Bei der grossen Ähnlichkeit, welche die Vorstufen der wahren Knochenmarkszellgruppe, sowie auch der roten Blutkörperchen mit den Lymphocyten haben, können die verschiedensten histologischen Vorgänge ein ganz ähnliches Aussehen besitzen. Es macht vor allem in dieser Beziehung der Fund Charcot'scher Krystalle in Nothnagels bekanntem Falle von Lymphadenia ossium stutzig, da das Vorkommen dieser Gebilde in lymphatischen Neubildungen zweifellos zu den Ausnahmen gehört (s. beim Chlorom, S. 41).

Wir sind nach unseren Kenntnissen demnach noch nicht so weit, die systematische Stellung der multiplen Myelome oder gewisser Formen dieser Affection zur lymphatischen Pseudoleukaemie genau zu präcisieren. Die Fälle mit normalem Blutbefund werden wir so wenig in dieses Gebiet hineinbeziehen dürfen, wie wir es für die multiplen Lymphome ohne Lymphaemie thun zu dürfen glauben. Vielleicht wird das Experiment, welches bei arteficieller Erzeugung der Albumosurie auch Veränderungen im Knochenmark hervorzurufen vermag (Zuelzer), Aufschlüsse geben.

Erwähnt seien hier die bereits bei der lymphatischen Leukaemie herangezogenen Fälle von symmetrischer Lymphombildung in den Thränendrüsen und den Speicheldrüsen, die Mikulicz als Krankheitstypus hervorgehoben hat. Ihr einfach lymphomatöser Bau und ihre Reaction auf Arsenbehandlung, ihre klinische Ähnlichkeit mit wirklich lymphaemischen Fällen nähern sie der Pseudoleukaemie, die Möglichkeit der Heilung und der ganz normale Blutbefund lassen sie mit den multiplen Lymphdrüsentumoren ohne lymphaemischen Blutbefund, die zuweilen die Vorläufer der Lymphaemie sein können, vergleichen.

Digitized by Google

Rechnen wir zu den besprochenen Affectionen des lymphatischen Apparates noch die gewöhnlichen grossen tuberculösen Lymphome und die bösartigen Geschwülste der Lymphdrüsen, Carcinommetastasen und Sarkome, hinzu, so haben wir alle überhaupt hier vorkommenden Veränderungen in Betracht gezogen.

Bei der scharfen Unterscheidung, welche wir nach dem Blutbefunde zwischen lymphaemischen und nichtlymphaemischen Zuständen gemacht haben, ist von der Zukunft eine Klarlegung, welche Affectionen aus dem von uns besprochenen Gebiet auszuschliessen seien, mit Sicherheit zu erhoffen.

Weniger scharf ist die Scheidung zwischen Leukaemia lymphatica und Pseudoleukaemie, den beiden einander so nahe verwandten lymphaemischen Krankheiten. Namentlich die Fälle mit den leichten Leukocytenvermehrungen bereiten hier Schwierigkeiten, und nicht so gar selten wird, wie wir in der Einleitung bereits bemerkt haben, mehr der Eindruck, den der Fall auf den Beobachter macht, als irgend welche klinischen Beweisgründe den Ausschlag geben müssen. Im allgemeinen werden wir die zur Verschlechterung des Blutbefundes neigenden Fälle als lymphatische Leukaemie ansprechen dürfen, wogegen milde verlaufende Fälle, auch wenn das Verhältnis W : R nahe an $^1/_{100}$ herangeht, bei langjährig gleichmässigem Verlauf zur Pseudoleukaemie zu rechnen sind.

Für die Unterscheidung von der myeloiden Leukaemie gilt das im vorigen Abschnitt (S. 76) Gesagte auch für die Pseudoleukaemie.

Als Ergebnis müssen wir die Einteilung des alten grossen, unbestimmten, von uns nicht mehr anerkannten Pseudoleukaemiebegriffes in drei Krankheitsarten betrachten:

1. Wirkliche **Pseudoleukaemie.** In diese Classe sind die generalisierten Lymphombildungen mit relativer Lymphocytose zu stellen, welche mit der wahren lymphatischen Leukaemie in eine Gruppe zusammengefasst werden müssen.

2. **Lymphosarkomatosis,** generalisierte Lymphombildung ohne Blutveränderung oder mit Lymphocytenabnahme und mit den Eigenschaften maligner Tumoren.

3. Anderweitige, nicht rein lymphatische Affectionen des Lymphapparates, Tuberculose, maligne Tumoren.

e) Prognose und Therapie.

Bezüglich der Prognose und Therapie lässt sich im allgemeinen nur dasjenige wiederholen, was wir bei der lymphatischen Leukaemie gesagt

Digitized by Google

haben. Therapeutische Erfolge sind häufiger, ganz besonders bei energischer Arsenikbehandlung, doch auch hier sehen wir selten eine nachhaltigere Wirkung. Indessen können durch die Behandlung doch alle Symptome durch viele Monate und Jahre in Schranken gehalten werden, allerdings ohne dass eine wirkliche Heilung zustande kommt. Wir müssen wiederholen, dass Lymphome, verbunden mit Lymphocytenvermehrung im Blute, die grössten Bedenken bezüglich der Fortdauer des Lebens erregen müssen.

Was die Fälle von generalisierten Lymphombildungen anbetrifft, welche keinen Blutbefund aufweisen, und welche wir daher nicht als pseudoleukaemisch ansehen, so ist die Prognose vollkommen von ihrer Ätiologie abhängig. Ein gewisser Procentsatz dieser Fälle ist, wie wir bereits erörtert haben, als Vorstadium der Pseudoleukaemie anzusehen, sei es nun, dass in gerader Weiterentwicklung die Lymphaemie sich noch einstellt, sei es, dass ihr Übergang in Pseudoleukaemie als eine Complication anzusehen ist. Solche ätiologisch unklaren Lymphome sind der Therapie häufig zugänglich. Nach der Exstirpation nicht allzuverbreiteter Drüsen bleibt häufig ein Recidiv lange oder für immer aus — andererseits soll gerade die Exstirpation zuweilen einen Reiz zur schnelleren Ausbreitung abgeben. Sie verschwinden nicht so selten unter Anwendung von Jodpräparaten, besonders aber werden sie durch die im vorigen Abschnitt beschriebenen Arten der Arseniktherapie günstig beeinflusst, welche lange fortgeführt werden muss und oft nur durch Wechsel von innerer, subcutaner und intraglandulärer Anwendung zum Ziele führt.

Digitized by Google

Litteratur.

Aran, Arch. gén. de Méd. 1854, T. IV, p. 385, citiert bei Dock.

Askanazy, Über acute Leukaemie und ihre Beziehung zu geschwürigen Processen im Verdauungscanal. Virchows Archiv 1894, Bd. 137, S. 1.

— Tuberculöse Lymphome unter dem Bilde febriler Pseudoleukaemie verlaufend. Zieglers Beitr. z. pathol. Anatomie 1888, Bd. III, S. 913.

— Über die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence-Jones'schen Körpers durch den Harn. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1900, Bd. 68, S. 34.

Barnick, Veränderungen im Kehlkopf und in der Trachea bei Leukaemie. Münchner medic. Wochenschr. 1898, S. 589.

Battersby, Dubl. Quart. Journ. 1849, May, citiert bei Symes.

Baumgarten, Myelogene Pseudoleukaemie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose. Arb. aus dem Gebiete der pathol. Anatomie und Bakter., Bd. II, S. 499.

Beard, The Source of Leucocytes and the true Function of the Thymus. Anat. Aug. 1900, S. 550.

Béhier, Leucémie intestinale, citiert nach Neumann.

Benda, Verhandl. des XV. Congr. f. innere Medicin, Wiesbaden 1897.

Birch-Hirschfeld, Leukaemie. Gerhardt, Handb. der Kinderkrankheiten, 3, 1.

Birk, Petersburger medic. Wochenschr. 1883, 47/48, citiert bei Gradenigo.

Bizzozero, Über die Natur der secundären leukaemischen Neubildungen. Virchows Archiv 1885, Bd. 99, S. 378.

Bloch und Hirschfeld, Zur Kenntnis der Veränderungen am Centralnervensystem bei der Leukaemie. Zeitschr. f. innere Medicin 1900, Bd. 39, S. 32.

Bradford and Shaw, Five cases of acute Leukaemia. Med.-chir. Trans. 1899, 81, p. 343.

Bramwell, Anaemia and some of the diseases of the blood-forming organs and ductless glands. Edinburgh 1899.

Brandenburg, Über die Reaction der Leukocyten auf die Guajactinctur. Münchner med. Wochenschr. 1900, Nr. 6.

— Über die acute lymphatische Leukaemie. Charité-Annalen 1900, Bd. 25.

Brodowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch.

Cameron, The influence of Leucaemia upon pregnancy and labor. The internat. Journ. of the med. Sc. 1888, Jan., I, 1, citiert bei Sänger.

Chvostek, citiert bei Gradenigo.

Cohnheim, Ein Fall von Pseudoleukaemie. Virchows Archiv 1865, Bd. 33, S. 451.

Coleman, Case of Hodgkins disease. Dubl. Journ. med. sc. 1899, T. 108, 68.

Mc Crae, Acute leukaemia in childhood. John Hopkins Hosp. Bull. 1899, citiert nach Centralbl. f. innere Medicin 1900, S. 882.

Craig, Leucocythaemia. Dubl. Jour. med. sc. 1896, Sept.

Delens, Arch. d'ophthalmol. 1886, citiert bei Lang.

Denys, Blutbefunde und Culturversuche in einem Falle von Purpura haemorrhagica. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie 1893, 5.

Digitized by Google

Dock, Chloroma and it Relation to Leukaemia. The amer. Journ. of the med. Sc. 1893, August.

Dressler, Ein Fall von sog. Chlorom. Virchows Archiv 1866, Bd. 35, S. 605.

Ebstein, Über die acute Leukaemie und Pseudoleukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889, Bd. 44, S. 343.

— Das chronische Rückfallfieber, eine neue Infectionskrankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1887, Bd. 31, S. 565, 837.

Ehrlich, cf. Heft 1 u. 2.

Eichhorst, Über Erkrankungen des Nervensystems im Verlaufe der Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 61.

— Über acute Leukaemie. Virchows Archiv 1892, Bd. 130, S. 367.

Elschnig, Augenspiegelbefund bei acuter Leukaemie. Wiener medic. Wochenschr. 1899, Nr. 30, S. 1435.

Engel, Über verschiedene Formen der Leukocytose bei Kindern. 15. Congr. f. innere Medicin 1897, S. 404.

— Casuistische Beiträge. Allgem. med. Centralztg. 1900, Nr. 73, 75.

Englisch, citiert bei Fussell, Jopson u. Taylor.

Epstein, Larynxstenose durch leukaem. Infiltrat. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 22, S. 462

R. Ewald, Ein chirurgisch interessanter Fall von Myelom. Wiener klin. Wochenschr. 1897, S. 169.

Ewart, The treatment of leucocythaemia by carbonic acid gas. Brit. med. Journ. 1898 Nov. 26.

Fischer, Über malignes Lymphom. Archiv f. klin. Chirurgie 1897, Bd. 55, S. 467. (26. Chir. Congr.)

R. Fischl, Über die Anaemieen im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde 1899, N. F. Bd. 49, S. 26.

Fleischer und Pentzold, Klinische, pathologisch-anatomische und chemische Beiträge zur Lehre von der lienal-myelogenen, sowie der lymphatischen Form der Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1880, Bd. 26, S. 368.

A. Fraenkel, Über acute Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 39—43.

— und C. Benda, Klinische Mitteilungen über acute Leukaemie. 15. Congr. f. innere Medicin 1897, S. 359.

Fröhlich, Wiener medic. Wochenschr. 1893, Nr. 7—10.

Fussell, Jopson and Taylor, Acute Leukaemia. The Philadelphia medic. Journ. 1899, S. 39. (Hier findet sich ein grosser Teil der Fälle von acuter Leukaemie zusammengestellt.)

Gilbert et Weil, Contribution à l'étude de la leucémie aigue. Arch. de méd. expérim. 1899, XI, 2, p. 157—225.

Gläser, Fall von Leukaemia lienalis und medullaris mit ganz acutem Verlauf. Deutsche medic. Wochenschr. 1887, Nr. 29, S. 641.

Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem „malignen Lymphom". Centralbl. f. allgem. Pathologie und pathol. Anatomie 1892, Bd. III, S. 665.

Gottlieb, Ein Fall von echter progressiver perniciöser Anaemie mit prämortaler Leukocytose, citiert nach Strauss.

Gowers, Alternating Pyrexia. Reynolds System of Medicine, Vol. V, 306—352, Art. Hodgkins disease, citiert bei Ebstein.

Gradenigo jun., Das Gehörorgan bei der Leukaemie. Archiv f. Ohrenheilkunde 1886, Bd. 23, S. 242.

Green, Leucémie aigue, Thèse de Paris, 1900, Nr. 638.

Digitized by Google

Gumprecht, Leukocytenzerfall im leukaemischen Blute. 14. Congr. f. innere Medicin 1896, S. 314.
Hammer, Primäre sarcomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallsfieber. Virchows Archiv 1894, Bd. 137, S. 280.
Hampeln, Über intermittierendes Fieber im Verlauf des Magencarcinoms. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 14, S. 566.
Hanser, Ein Fall von „chronischem Rückfallfieber" (Ebstein). Berliner klin. Wochenschr. 1887, S. 692.
Heuck, Zwei Fälle von Leukaemie mit eigentümlichem Blut-, resp. Knochenmarksbefund. Virchows Archiv 1879, Bd. 78, S. 475.
Hillier, Trans. of the pathol. Soc. of London 1855, VII, p. 337, citiert bei Lang.
Hirschlaff, Über Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 62, S. 314.
Hochsinger, Studien über die hereditäre Syphilis. Leipzig 1898.
Hodgkin, On some morbid appearences of the absorbent glands and spleen. Med.-chir. trans., Vol. XVII. London 1832.
Höring, citiert bei Lang.
v. Jacksch, Über Leukaemie und Leukocytose im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1889, Nr. 22, S. 435.
Jacob, Über Harnsäure, Xanthinbasen und Leukocytose bei einem mit Organextracten behandelten Falle von Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1894, S. 641.
Kahler, Multiples Rundzellensarkom, bez. sog. Myelom. Wiener med. Presse 1889.
Kaposi, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. Wien.
Kast, Jahrbuch der Hamburger Krankenanstalten 1890, citiert bei Hammer.
— Beiträge zur Pathologie der Leukaemie. I. Über den leukaemischen Priapismus. II. Über Bulbärnervenlähmung bei Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1895, Bd. 28, S. 79.
Klebs, Über Hydrops der Neugeborenen. Prager medic. Wochenschr. 1878, Nr. 49, 51, 52.
Köbner, Multiple Hautsarkome der Extremitäten. Berliner klin. Wochenschr. 1886, Nr. 12.
Körmöczy, Das haematologische Bild der Lymphaemie ohne anatomischen Befund, im Anschlusse an schwere Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, S. 238.
Kraus, 17. Congr. f. innere Medicin 1899, S. 205.
Kreibich, Ein Fall von leukaemischen Tumoren der Haut. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1899, Bd. 47, S. 185.
Krönig, 17. Congr. f. innere Medicin 1899, S. 206.
Kübler, Ein Fall von acuter Leukaemie. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1900, S. 460.
Kühnau, Über leukaemische Nierenveränderungen. 17. Congr. f. innere Medicin 1899, S. 188.
— und Weiss, Weitere Mitteilungen zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung bei Leukocytose und Hypoleukocytose, sowie zur Pathologie der Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1897, Bd. 32, S. 482.
Kümmel, Weitere Beiträge zur Lehre von den symmetrischen Erkrankungen der Thränen- und Mundspeicheldrüsen (Mikulicz). Mitteil. aus dem Grenzgebiete der Medicin u. Chirurgie 1897, Bd. II, S. 111.
— Ohrenerkrankung bei Pseudoleukaemie (multiple Lymphosarkomatose). Verhandl. d. deutschen otolog. Gesellsch. 1896, Nürnberg.
Kundrat, Über Lymphosarkomatosis. Wiener klin. Wochenschr. 1893, S. 211, 234.
Lang, De quelques cas récents de chloroma ou cancer vert. Arch. génér. de Méd. 1898, T. 2, p. 98, 207, 317.
Langhans, Das maligne Lymphosarkom (Pseudoleukaemie). Virchows Archiv 1872, Bd. 54, S. 509.

Digitized by Google

Lazarus, cf. Heft 1 u. 2.
Leonard, Case of Leucocythaemia. Brit. med. Journ. 1869, Nov. 27, p. 585.
Leube und Fleischer, Ein Beitrag zur Lehre von der Leukaemie. Virchows Archiv 1881, Bd. 83, S. 124.
Litten, Berliner klin. Wochenschr. 1877, S. 256.
— Zur Lehre von der Leukaemie. 17. Congr. f. innere Medicin 1892, S. 159.
— Die Krankheiten der Milz und die haemorrhagischen Diathesen. Dieses Werk, Bd. VIII, Th. III.
Loos, Über die Veränderungen der morphologischen Bestandteile des Blutes bei verschiedenen Krankheiten der Kinder. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1895, N. F., Bd. 39, S. 331.
Löwit, Die Leukaemie als Protozoeninfection. Wiesbaden 1900.
— Weitere Untersuchungen über die Parasiten der Leukaemie. Centralbl. f. Bakteriologie 1900, Bd. 27, S. 503.
— Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1900.
Macalister, Case of Hodgkins disease treated by bone marrow tabloids. Brit. med. Journ. 1897, Nov. 13, 1421.
Mager, Ein Fall von leukaemischer Infiltration des Larynx. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 26, S. 577.
Magnus-Levy, Über den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukaemie. Virchows Archiv 1898, Bd. 152, S. 107.
Malherbe und Mounier, Un cas de Mycosis fongoïde avec envahissement des viscères. Jour. des mal. cut. et syphil. 1900, S. 307.
Martin und Mathewson, Observations upon the relation between leucaemia and pseudoleucaemia. The brit. med. Journ. 1896, Nr. 1876, S. 1701.
Mikulicz, Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. Beitr. z. Chirurgie, Festschr. f. Billroth. Stuttgart 1892.
Minkowski, Ref. des 17. Congr. f. innere Medicin 1899.
Moleschott, Über die Heilwirkungen des Jodoforms. Wiener medic. Wochenschr. 1878, Nr. 24ff.
Mosler und Körner, Zur Blut- und Harnanalyse bei Leukaemie. Virchows Archiv 1862, Bd. 25, S. 142.
— Zur Diagnose der lienalen Leukaemie aus der chemischen Beschaffenheit der Transsudate und Secrete. Virchows Archiv 1866, Bd. 37, S. 43.
H. F. Müller, Die Morphologie des leukaemischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukaemie. Centralbl. f. allg. Pathologie u. patholog. Anatomie 1894, S. 554, 601.
Murchison, Trans. path. Soc. London 1870, XXI, S. 372, citiert bei Ebstein, Berliner klin. Wochenschr. 1887, Nr. 48.
Naegeli, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 18.
Nékam, Leukaemie der Haut. Monatsschr. f. prakt. Dermatologie 1899, Ergänzungsheft.
E. Neumann, Ueber myelogene Leukaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 6ff.
Nobel, Deutsche Medicinalzeitung 1892, S. 1176.
Nonne, Über Degenerationsherde in der weissen Substanz des Rückenmarks bei Leukaemie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1897, X, S. 165. Ref. in Schmidts Jahrb., 255, 22.
v. Notthafft, Ein Fall von Pseudoleukaemie. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie 1899, XXV, S. 309.
Obrastzow, Zwei Fälle von acuter Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1890, S. 1150.

Digitized by Google

Pal, Über die Beeinflussung der Leukocytenzahl bei der Leukaemie. Jahrb. d. Wiener k. k. Krankenanstalten, V, 5, ref. Schmidts Jahrb. 261, S. 206.
Paltauf, II. internationaler dermatologischer Congress, Wien 1892.
Pappenheim, Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander. Virchows Archiv 1900, Bd. 159, S. 40.
— Über Lymphaemie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Medicin 1900, Bd. 39, S. 171.
Paviot et Gallois, Étude sur la vraie nature du cancer vert. Gaz. hebdom. 1897, p. 20.
— et Fayolle, Un nouveau cas de prétendu cancer vert. La province médic. 1897, p. 139.
Pawlowsky, Zur Lehre der Aetiologie von der Leukaemie. Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 641.
Pel, Pseudoleukaemie oder chronisches Rückfallsfieber. Berliner klin. Wochenschr. 1887, S. 644.
Peter, Über Pityriasis rubra und die Beziehungen zu Hautkrankheiten und Pseudoleukaemie. Dermat. Zeitschr. 1894, Bd. I, S. 345.
Petrone, Chloro-Pseudoleukaemie, eine neue Krankheitsform. Virchows Archiv 1879, Bd. 78, S. 370.
Pfeiffer, Ein Fall von Pseudoleukaemie mit specifischer Erkrankung der Haut. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 23, S. 548.
Pineles, Präparate von acuter Leukaemie. Wiener klin. Wochenschr. 1899, S. 797.
Pinkus, Über die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukaemie und bei Pseudoleukaemie. I. Teil. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1899, Bd. 50, Heft 1 u. 2.
Pollmann, Ein Fall von Leukaemie beim Neugeborenen. Münchner medic. Wochenschr. 1898, S. 44.
v. Recklinghausen, Tagebl. der Naturforscher-Gesellschaft in Strassburg 1885, citiert bei Lang.
Reimann, Ein Fall von acuter Leukaemie mit Thymus tumor bei einem 9jährigen Mädchen. Virchow-Hirsch, Jahresber. pro 1899, II, S. 33.
Reinbach, Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Archiv f. klin. Chirurgie 1893, Bd. 46, S. 486.
Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virchows Archiv 1897, Bd. 150, S. 391.
Richter, Über Harnsäureausscheidung und Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 37, S. 290, citiert bei Fraenkel.
Ricker, Über die Beziehungen zwischen Lymphosarkom und Tuberculose. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 50, S. 573.
Rudler, De la lymphadénie maladie infectieuse. Thèse de Lyon, 1158, Dec. 1895.
Rusticky s. Baumgarten.
Sänger, Über Leukaemie bei Schwangeren und angeborene Leukaemie. Archiv f. Gynäkologie 1888, Bd. 33, S. 161.
van der Scheer, Een geval van pseudo-leukaemie med gedeeltelijk recurreerend koortstype. Nederl. Weekbl. 1899, T. 2.
Schreiber und Zaudy, Zur Wirkung der Salicylpräparate, insbesondere auf die Harnsäure und die Leukocyten. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1899, Bd. 62, S. 242.
Senator, Ein Fall von Leukaemia acutissima und centripetalem Venenpuls. Berliner klin. Wochenschr. 1890, S. 69.
— Zur Kenntnis der Leukaemie und Pseudoleukaemie im Kindesalter. Berliner klin. Wochenschr. 1882, Bd. 35, S. 533.
Siegert, Über die Anaemieen im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde 1899, Bd. 49, S. 44.

Digitized by Google

Sorger, Ein Fall spontaner Blutungen aus Iris und Corpus ciliare in die Vorderkammer auf Grund einer lienalen Leukaemie. Münchner medic. Wochenschr. 1898, S. 1120.
Sternberg, Über eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukaemie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. Zeitschr. f. Heilkunde 1898, Bd. 19, S. 21.
Stoerk, Lymphosarcoma des Pharynx und Larynx (Initialstadien). Wiener medic. Wochenschr. 1894, Nr. 40ff.
Strauss, Sarcomatose und lymphatische Leukaemie. Charité-Annalen 1899, 23. Jahrg.
— Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anaemieen. Berlin 1901.
Strümpell, Ein Fall von Anaemia splenica. Archiv f. Heilkunde 1876, Bd. 17, S. 547.
Langford Symes, Splenic Anaemia. Dubl. Journ. med. Sc. 1897, T. 103, p. 207.
George D. Symes, Case of leucocythaemia in a child aged five years and a half; necropsy; Remarks (by Dr. Wadham). The Lancet 1884, S. 158.
Theodor, Acute Leukaemie im Kindesalter. Archiv f. Kinderheilkunde 1897, Bd. 22, S. 47.
Trousseau, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Bd. III. 90. u. 91. Vorlesung. Paris 1868.
Türck, Pseudoleukaemie und Lymphosarkomatose. Wiener klin. Wochenschr. 1899, Nr. 40.
Vehsemeyer, Die Behandlung der Leukaemie. Berlin 1894, Karger.
Virchow, Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Virchows Archiv 1853, Bd. 5, S. 43.
— Virchows Archiv, Bd. 1, S. 563 (ein Fall von lymphatischer Leukaemie).
Völckers, Über Sarkom mit recurrierendem Fieberverlauf. Berliner klin. Wochenschr. 1889, S. 796.
Waldeyer, Diffuse Hyperplasie des Knochenmarks; Leukaemie.
Waldstein, Ein Fall von progressiver Anaemie und darauffolgender Leukocythaemie mit Knochenmarkserkrankung und einem Chlorom (Chlorolymphom). Virchows Archiv 1883, Bd. 91, S. 12.
Walz, Über die Beziehungen der lymphatischen Leukaemie („Lymphocytenleukaemie") zum Knochenmark und zum reticulären Gewebe. Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen 1899, Bd. II, 4, 1.
Ward, A case of persistent Priapism. The Lancet 1897, Nr. 3843, S. 1143.
Wassermann, Lymphaemie und Hauterkrankungen. Dermatolog. Zeitschr. 1894, Bd. I.
Westphal, Beitrag zur Kenntnis der Pseudoleukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1893, Bd. 51, S. 83.
— Über einen Fall von acuter Leukaemie. Münchner med. Wochenschr. 1890, S. 4.
Whait, The treatment of Leukocythaemia with bone marrow. Brit. med. Journ. 1896, April.
Winiwarter, Über das maligne Lymphom und Lymphosarkom, mit besonderer Rücksicht auf ihre Behandlung. Archiv f. klin. Chirurgie 1875, Bd. 18, S. 98.
Wunderlich, Zwei Fälle von progressiven multiplen Lymphdrüsenhypertrophieen. Archiv f. physiolog. Heilkunde 1858.
— Pseudoleukaemie, Hodgkins Krankheit oder multiple Lymphadenome ohne Leukaemie. Archiv f. Heilkunde 1866, VII, S. 531.
Ziegler, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
Zimmermann, Über Erkrankungen mit haemorrhagischer Diathese. Vierteljahresschr. f. gerichtl. Medic. 3. F. XVIII, 1, S. 128.
Zuelzer, Über experimentelle Bence-Jones'sche Albumosurie. Berliner klin. Wochenschr. 1900, Nr. 40.

Digitized by Google

Digitized by Google

II.

DIE MYELOÏDE LEUKAEMIE

VON

Dr. A. LAZARUS.

Digitized by Google

Digitized by Google

Nachdem die theoretischen Fragen über die verschiedenen Formen der Leukaemie in Teil I dieses Bandes (S. 115), sowie in der Einleitung zu diesem Teile ausführlich besprochen worden sind, soll in dem folgenden nur noch die Aufgabe Erledigung finden, die rein klinischen Eigentümlichkeiten der myeloïden Leukaemie (= „Myelaemie", „myelogene s. medulläre s. Knochenmarkzellen-Leukaemie") zu schildern.

Diese Aufgabe begegnet aber gerade in der gegenwärtigen Zeit einer nicht geringen Schwierigkeit, nämlich der, ein genügend grosses Material aus der Litteratur zur notwendigen Ergänzung der eigenen Beobachtungen heranzuziehen. Denn wie an den oben bezeichneten Stellen dargelegt ist, kann man es mit den heute allgemein anerkannten Anschauungen nicht vereinbaren, eine Pathologie und Therapie der „Leukaemie" schlechthin zu bearbeiten. Wir haben vielmehr gesehen, dass die beiden Arten der Leukaemie: die lymphatische und die myeloïde Leukaemie so wesentlich von einander unterschieden sind, dass eine engere Verwandtschaft zwischen ihnen beiden fast als unwahrscheinlich bezeichnet werden kann; beide Krankheitsgruppen haben wohl so viel und so wenig mit einander gemein, wie etwa der Typhus abdominalis und der Typhus exanthematicus, zwei Krankheiten, welche der Gleichheit einiger hervorstechender Symptome den ähnlich klingenden Namen verdanken und doch aufs Schärfste geschieden werden müssen.

Von diesem Gesichtspunkte aus musste deshalb mit dem bisher allgemein geübten Verfahren gebrochen werden, die Ätiologie und die specielle Symptomatologie beider Leukaemieformen gemeinsam zu behandeln; es ist vielmehr durchaus notwendig und, man darf hoffen, auch für die weitere Erkenntnis der beiden Krankheiten erspriesslich, wenn diese Capitel nur auf Grund eines Materiales bearbeitet werden, welches über die Zugehörigkeit des einzelnen Falles zu der einen oder der anderen Form gar keinen Zweifel lässt. Bemerkt sei nur, dass nach dem bis jetzt auf diese Weise gesichteten Materiale sich noch gar nicht übersehen lässt, ob diese Sonderung der beiden Krankheitsformen auch bezüglich der klinischen Eigentümlichkeiten mehr gemeinsame als trennende Merkmale aufdecken wird.

Leider erfüllt der bei weitem grösste Teil der bisher in der Litteratur niedergelegten Daten diese von E. Neumann schon vor beinahe

Digitized by Google

30 Jahren aufgestellte und unabweisbare Forderung nicht und hört deshalb auf, für unsere Zwecke verwertbar zu sein. Zwar sind schon aus der ersten Zeit der Leukaemieforschungen noch vor der Einführung der jetzt zur Verfügung stehenden klinischen Untersuchungsmethoden von Seite der pathologischen Anatomen, insbesondere von Virchow, so vorzügliche Beschreibungen des Blutes bei Leukaemie geliefert worden, dass wir noch heute nach manchen Protokollen angeben können, ob der einzelne Fall eine Lymphzellen- oder myeloïde Leukaemie war. Dies sind aber aus der überaus reichen Casuistik äusserst spärliche Fälle, und im Gegensatz hierzu sind selbst aus dem letzten Jahrzehnt, obschon die Untersuchung am gefärbten Trockenpräparate eine so leichte Analyse des Blutes ermöglichte, die überwiegende Zahl von Veröffentlichungen über die Leukaemie und casuistische Mitteilungen derselben bezüglich des Blutbefundes so lückenhaft abgefasst, dass wir davon Abstand nehmen müssen, sie für diese Darstellung zu verwerten. Es musste auch darauf verzichtet werden, diejenigen Fälle heranzuziehen, welche von den Autoren ausdrücklich als rein lienale oder als lieno-medulläre, oder als medulläre, beziehungsweise myelogene Leukaemie bezeichnet wurden, wenn nicht eine ausreichende Beschreibung des mikroskopischen Blutbefundes gegeben ward.

Daher baut sich die folgende Darstellung nur auf einem verhältnismässig geringen Material auf, und sie wird vielleicht weniger Positives beibringen als Monographieen über denselben Gegenstand, die um Jahrzehnte zurückliegen; zahlreiche Angaben über Ätiologie, pathologische Anatomie, Complicationen etc., welche andere Hand- und Lehrbücher machen, konnten hier nicht aufgenommen werden, weil sich nicht entscheiden lässt, ob sie auf Fälle von Lymphzellen- oder myeloïde Leukaemie sich beziehen.

a) Ätiologie.

Die myeloïde Leukaemie ist eine ziemlich seltene Erkrankung; irgendwie bestimmtere Angaben lassen sich vorläufig nicht machen, da gerade in den statistischen Berichten, welche über die Häufigkeit der Leukaemie grössere Zahlen bringen, eine Trennung beider Formen nicht vorgenommen wird. So weit die Beschreibung des Blutbefundes ausreichte, habe ich das in der Litteratur niedergelegte Material auch nach dieser Richtung zu sichten versucht und den Eindruck empfangen, dass die Knochenmarkzellen-Leukaemie wohl etwas seltener ist als die Lymphzellen-Leukaemie.

Digitized by Google

Von 38 durch die Blutuntersuchung sicher als Knochenmarkzellen-Leukaemie sich kennzeichnenden Fällen betrafen 12 weibliche und 26 männliche Personen.

Auf die Lebensalter verteilten sie sich folgendermassen:

Jahrzehnt	weiblich	männlich
1—10	1	1
11—20	3	0
21—30	4	7
31—40	4	7
41—50	0	8
51—60	0	3

Bemerkenswert ist hierbei die von jeher für die Leukaemie im allgemeinen bekannte starke Beteiligung der kräftigsten Lebensalter an der Erkrankung; unter den 38 Fällen sind 30 in dem Alter zwischen 20 und 50 zur Beobachtung gekommen. Die Frauen sind anscheinend ein gut Teil seltener ergriffen als die Männer.

Bezüglich der Lebensstellung, der socialen Lage, kann ich aus diesem Material nichts ersehen, was einen Anhaltspunkt für die Ursache der Erkrankung gewährt. Was bisher in dem Capitel über die Ätiologie der Leukaemie gesagt worden ist, beruht auf Vermutungen, und dies gilt in ganz besonderem Masse für die myeloïde Leukaemie, bei der wir nicht einmal Beziehungen zu anderen bekannten Krankheiten, wie Sarcomatose oder Tuberculose anzunehmen Veranlassung haben. Alle Versuche ferner, auf unhygienische Lebensweise, schlechte Ernährung, Kummer, Sorgen, Überarbeitung etc., die Erkrankungen zurückführen zu wollen, sind vorläufig als müssige zu bezeichnen.

Über örtliche Verschiedenheiten, sowie über geographische Verbreitung der Krankheit ist aus der Litteratur nichts Sicheres zu entnehmen; auffallend ist die grosse Zahl von Fällen (39), welche ein einziger Autor, Cabot in Boston, zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Eine besondere Rolle hat vorübergehend in der Lehre von der Ätiologie der Leukaemie das Trauma gespielt; aber auch ein solcher Zusammenhang kann durchaus nicht als bewiesen anerkannt werden. Gerade der Praktiker, der sich erinnert, dass bei vielen der von ihm beobachteten Fälle die Diagnose der myeloïden Leukaemie nur gelegentlich und zumeist erst in schon weit vorgeschrittenem Stadium der Krankheit gestellt worden ist, wird es leicht begreiflich finden, dass in nicht seltenen Fällen die Leukaemie bei einer durch ein Trauma veranlassten Untersuchung entdeckt wird. In einer ausführlichen Monographie über die traumatische Entstehung innerer Krankheiten hat Stern vor kurzem die einzelnen Fälle sogenannter traumatischer Leukaemie einer

Digitized by Google

scharfen Revision unterworfen und ist zu dem Schlusse gelangt, dass eine posttraumatische Leukaemie bisher keineswegs als über jeden Zweifel erhaben beobachtet worden ist, wenn auch die Möglichkeit nicht geleugnet werden kann, dass auf eine uns noch nicht erklärliche Weise die blutbereitenden Organe durch eine Verletzung oder Erschütterung eine derart abnorme Richtung ihrer Function gewinnen können, dass das Resultat derselben eine Leukaemie ist.

Seit der Vorherrschaft der Bakteriologie in der Lehre von den Krankheitsursachen hat es auch an zahlreichen Versuchen nicht gefehlt, einen pflanzlichen oder tierischen Erreger der Leukaemie nachzuweisen. Keine dieser Bemühungen hat zu einem befriedigenden Resultat geführt, sei es, dass sie auf den mikroskopischen Nachweis oder die künstliche Züchtung eines Erregers sich erstreckten, sei es, dass sie durch Übertragung der Krankheit auf Tiere den Nachweis ihrer parasitären Natur zu erbringen versuchten.

Einen Bericht über diese gänzlich resultatlos verlaufenen Forschungen giebt Löwit in der Arbeit, in der er selbst zu beweisen sucht, dass eine wohl charakterisierte Protozoenart „Haemamoeba leukaemiae magna“ die myeloïde Leukaemie, eine andere „Haemomoeba leukaemiae parva s. vivax“ die lymphatische Leukaemie beim Menschen erzeugt. Es ist nur eine verhältnismässig kurze Zeit seit dem Erscheinen der Löwit'schen Darstellung verstrichen, aber der Widerspruch, den sie schon erfahren hat, hat ihre Beweiskraft ernstlich gefährdet. Namentlich von Türk und von Litten und Michaelis sind Löwits „Protozoen“ als Artefacta bezeichnet und in den dringenden Verdacht gebracht worden, dass sie den basophilen Granulationen der Mastzellen entsprechen, die wir als einen constanten Bestandteil des myelaemischen Blutes kennen zu lernen haben werden. Ehe über diese Frage mit unangreifbarer Sicherheit geurteilt werden kann, müssen die bisherigen Untersuchungen noch durch weitere vermehrt werden.

Auch die klinische Beobachtung der myeloïden Leukaemie liefert bisher nur unsicheren Anhalt dafür, ob wir sie als eine Infectionskrankheit anzusehen haben. Erwähnenswert ist in dieser Beziehung ein Bericht von Cabot, wonach ein Krankenwärter kurze Zeit, nachdem er einen an myeloïder Leukaemie Leidenden eine lange Frist hindurch gepflegt hatte, selbst unter den typischen Erscheinungen erkrankte und innerhalb weniger Monate zu Grunde ging. Dieses Vorkommnis erinnert an die gleichsinnige Beobachtung von Obrastzow, die Fälle von lymphatischer Leukaemie betrifft. Aber ebenso wenig wie aus dieser, wird man aus ersterer eine directe Übertragung von dem Kranken auf den Träger als bewiesen ansehen dürfen.

Digitized by Google

b) Specielle Symptomatologie.

1. Das Blut.

Zu der genauen Kennzeichnung des **mikroskopischen Bildes** in „Anaemie", Teil I, S. 119, seien hier noch einzelne specielle Ergänzungen hinzugefügt, aus welchen die ausserordentliche Vielgestaltigkeit und doch so scharf geprägte Eigenart desselben noch mehr hervorleuchten dürfte. (Vgl. hierzu Taf. II, Fig. 1.)

Um noch einmal ganz kurz die classischen Merkmale der myeloïden Leukaemie im Blute zusammenzufassen, so lernten wir als solche kennen:

1. Das Vorkommen sehr zahlreicher mononucleärer, neutrophil gekörnter Zellen, die Myelocyten Ehrlich's κατ' ἐξοχήν. Wir begegnen von dieser Art im Blute Formen, die noch etwas kleiner als die normalen roten Blutkörperchen sind, und allen Übergängen bis zu solchen von der doppelten und dreifachen Grösse. In der gleichen Weise schwankt der Gehalt der Myelocyten an Protoplasmakörnchen von einigen wenigen bis zu einer Menge, welche die Zelle fast gänzlich erfüllen.

2. Das Auftreten mononucleärer eosinophiler Leukocyten, deren Grösse und Granulagehalt der der vorigen Gruppe entsprechen; zuweilen trifft man allerdings gerade von dieser Art ganz besonders grosse Exemplare von der drei- bis vierfachen Grösse eines roten Blutkörperchens.

3. Die absolute Vermehrung der polynucleären neutrophilen und eosinophilen Zellen.

4. Die absolute, zumeist auch procentuale Vermehrung der Mastzellen.

5. Atypische Formen der weissen Blutkörperchen (vgl. Anaemie I, S. 124), insbesondere Mitosen der weissen Blutkörperchen.

6. Kernhaltige rote Blutkörperchen, und zwar bei weitem am häufigsten die vom normoblastischen Typus, seltener Megaloblasten. —

Diese nur im Hinblick auf die a. a. O. ausführlich gegebene Schilderung so kurze Charakterisierung der morphologischen Blutveränderungen möge nun zunächst durch einige Zahlen eigener Beobachtung erläutert werden.

Digitized by Google

Tabelle I.

Fall	Datum	Weisse zu roten Blutk.	Erythroblasten: Erythrocyten	Procent Gehalt an					
				Polynucl.	Myelocyten	Eosinophil.	Grosse Mononucl.	Mastzellen	Lymphocyten
T—e	25. Juni 1894	1 : 78	—	24·3	9·5	4·1	3·0	47·0	12·2
	1. Juli 1894	1 : 93	—	15·2	51·7	4·1	1·7	16·5	10·0
	12. Juli 1894	1 : 62	—	41·5	26·5	8·5	0·5	15·5	7·5
	24. Juli 1894	1 : 41	—	33·3	41·3	2·7	1·0	12·7	8·9
	9. Aug. 1894	1 : 50	—	29·8	19·7	8·7	1·0	35·0	5·8
	30. Aug. 1894	1 : 18	—	49·4	42·0	2·0	1·9	3·7	1·0
T—h	15. Nov. 1894	1 : 2·5	—	7·4	79·4	1·3	0·4	—	11·4
	27. Nov. 1894	1 : 2	—	22·0	70·0	2·8	1·1	0·3	4·8
	29. Dec. 1894	1 : 3·3	—	13·6	83·3	1·1	0·2	0·3	2·6
	19. Jan. 1895	1 : 1·7	—	20·8	75·0	2·0	0·1	0·2	2·0
P—r	16. April 1895	1 : 4·2	—	24·7	65·1	4·5	0·2	0·5	5·0
	19. April 1895	1 : 5	—	8·0	80·0	9·0	0·7	1·0	1·3
	3. Mai 1895	1 : 3	—	6·6	82·4	7·1	1·0	—	3·8
	16. Mai 1895	1 : 1·8	—	10·0	83·4	2·6	0·8	—	3·1
J—h	30. Dec. 1899	1 : 4·5	1 : 355	60·3	35·9	1·5	0·5	0·7	2·0
	31. Dec. 1899	1 : 6	1 : 270	53·0	32·0	5·8	4·5	2·2	3·5
	1. Jan. 1900	1 : 9	1 : 290	42·6	34·4	8·0	7·5	5·1	2·3
	7. Jan. 1900	1 : 12·5	1 : 700	47·6	28·0	11·3	8·4	5·0	0·8
	14. Jan. 1900	1 : 5·5	1 : 620	55·1	25·0	9·1	7·4	1·3	3·0
	28. Jan. 1900	1 : 8	1 : 600	50·8	27·0	8·2	11·5	2·8	0·5
	24. Juni 1900	1 : 7	1 : 180	33·0	50·0	6·6	3·0	1·7	5·6
S—h	9. Juli 1900	1 : 9	1 : 125	22·10	58·4	6·37	7·36	1·69	3·79
S—r	9. Juli 1900	1 : 3·5	1 : 475	20·0	65·0	5·75	7·5	0·5	1·25

Schon diese kleine Tabelle genügt, um zu zeigen, dass nicht nur die einzelnen Fälle von Knochenmarkzellen-Leukaemie von einander, sondern auch der einzelne Fall zu verschiedenen Zeiten im Blutbilde sehr erhebliche Abweichungen von einander bieten.

Mit besonderem Nachdruck ist noch auf das Verhalten der **Mastzellen** hinzuweisen. In jedem der angeführten Fälle ist ihre Zahl absolut erheblich vermehrt, auch da, wo ihr Procentgehalt nicht höher ist als die normale Durchschnittszahl. Es ist ein Zufall, dass unter den hier citierten Fällen die Mehrzahl so niedrige Procentsätze der Mastzellen aufweist; in den meisten Fällen sind auch die Relativzahlen bedeutend höher. Cabot hat in einigen Fällen genauere Bestimmungen gemacht

Digitized by Google

und erwähnt 10%, 8·8%, 3·8%, 2·0%, 1·5%; Türk sah in einem seiner Fälle die Mastzellenzahl zwischen 6·75% und 15·53% schwanken; in einem zweiten zwischen 2·8% und 11·0%, in einem dritten von 4·6% bis 5·9%, in einem vierten von 7·8% bis 17·67%; Löwit fand in drei Fällen 18%, 13%, 12% Mastzellen. — Aus dem hier beigebrachten Material geht demnach deutlich hervor, dass die Myelaemie constant sich durch hohe absolute, zumeist auch hohe relative Mastzellenwerte auszeichnet. —

Die Schwankungen in dem Verhalten des einzelnen Falles deuten darauf hin, dass wir es wohl zum Teil als einen Ausdruck von Zufälligkeiten ansehen müssen, in welchem Masse die einzelnen Arten von Zellen im Blutstropfen sich vermehrt finden; aber es ist nicht zweifelhaft, dass auch je nach der Besonderheit des krankmachenden Stoffes die Auswanderung aus dem Knochenmark andersartig verläuft.

Was nun das Zahlenverhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen betrifft, so schwankt dasselbe in den grössten Breiten. Noch vor gar nicht so langer Zeit machte man ja bekanntlich die Annahme einer Leukaemie zum Unterschiede von der einer Leukocytose lediglich von dieser Verhältniszahl abhängig und wählte z. B. ganz willkürlich die Zahlen 1 : 50 oder 1 : 20 als die Grenzlinie, welche die beiden Zustände von einander scheidet. Heute erkennen wir nur Veränderungen innerhalb der Gesamtheit der weissen Blutkörperchen als charakteristisch sowohl für die Lymphzellen- als die Knochenmarkzellen-Leukaemie an, und selbst wenn W : R einen ziemlich niedrigen Wert ausmacht, so zwingt uns dies nicht, eine Leukaemie auszuschliessen. So hat v. Noorden über einen Fall von myeloïder Leukaemie berichtet, in welchem auf 200 rote Blutkörperchen ein weisses kam; in der Mehrzahl der Fälle finden wir allerdings Werte, welche 1 : 2 und 1 : 1 sehr nahe kommen.

Auch im Verlaufe des einzelnen Falles ist die Zahl $\frac{W}{R}$ eine äusserst schwankende, wie aus der obigen Tabelle schon genügend hervorgeht, und selbst innerhalb weniger Stunden sind ganz überraschende Zahlenänderungen beobachtet worden. So fand z. B. v. Hayek in seinem Falle im Verlaufe desselben Tages:

	Temperatur	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	
10 Uhr vormittag:	37·6	2,525.000	122.500	$\frac{W}{R} = \frac{1}{20·6}$
4 Uhr nachmittag:	36·3	2,305.000	235.000	$\frac{W}{R} = \frac{1}{9·7}$

Nicht ganz ohne Einfluss auf dieses Verhalten wird in diesem Falle wohl die Erniedrigung der Körpertemperatur um 1·3° sein; aber auch unab-

Digitized by Google

hängig von einer solchen kann sich das Blutbild in hohem Grade in der kürzesten Frist ändern. Schon daraus ist zu entnehmen, eine wie geringe Bedeutung man den quantitativen Bestimmungen der Blutzellen beimessen darf.

Die absolute Zahl der roten Blutkörperchen findet man selbst in schweren Fällen von Knochenmarkzellen-Leukaemie gar nicht so sehr tief gesunken. Ich sah in complicierten Fällen selbst sub finem noch Werte von über 2,000.000; und in dem reichen Zahlenmaterial Cabots sehen wir Fälle von zweifelloser Knochenmarkzellen-Leukaemie mit 5,000.000, 4,877000, 4,800.000 u. s. w. roten Blutkörperchen. Nach sehr langer Dauer der Krankheit oder nach intercurrenten schweren Blutverlusten, Diarrhoen, Albuminurie u. ä. sinkt die Zahl der roten Blutkörperchen zuweilen zu sehr niedrigen Werten, bis zu $^1/_2$ Million und darunter.

Das Verhältnis der kernhaltigen roten Blutkörperchen zu den kernlosen ist ebenfalls sowohl im Vergleich verschiedener Fälle untereinander, als im Verlaufe des einzelnen Falles einem grossen Wechsel unterworfen, derart, dass bei zwei zeitlich nur wenig auseinander liegenden Untersuchungen desselben Kranken das eine Präparat in jedem Gesichtsfeld mehrere Exemplare aufweist, während das andere kaum ebensoviel im ganzen aufdeckt.

In fast allen Fällen begegnet man Erythrocyten, die polychromatophil degenerirt sind, oder auch die in Methylenblau färbbaren Körnchen und Pünktchen aufweisen, wie sie ausführlich in „Anämie“ (Teil II, S. 114) beschrieben und abgebildet sind. Es ist aber ausdrücklich hervorzuheben, dass man auffallend häufig sehr vorgeschrittene Fälle von myeloïder Leukaemie findet, bei denen die roten Blutkörperchen durchwegs ganz normale Gestalt, Grösse und Färbbarkeit sich bewahrt haben. Die Geldrollenbildung findet man fast stets erhalten.

Die Blutplättchen bieten bei der Myelaemie keine bemerkenswerten Abweichungen von der Norm; die Zahlen, welche van Emden in zwei Fällen gewonnen hat, sind entweder normal oder betragen das Doppelte, einmal auch die Hälfte der Normalwerte; Litten giebt an, die Plättchen stets sehr erheblich vermehrt, Hayem, sie hypertrophisch gefunden zu haben.

So weit die Eigentümlichkeiten der körperlichen Elemente des Blutes. —

Über die **Blutmenge** giebt es naturgemäss keine genauen Angaben. Nach der Schätzung durch den Puls oder durch die Stärke des Blutaustrittes beim Fingerstich habe ich nie eine auffallende Verminderung der Blutmenge wahrnehmen können.

Digitized by Google

Die **Farbe** des frischen Bluttropfens unterscheidet sich in leichteren und mittelschweren Fällen durchaus nicht von der des normalen Blutes; ja selbst wenn das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen 1 : 1 ist und nur die Zahl der roten nicht gar zu gering, etwa weniger als eine Million geworden ist, erkennt man mit dem blossen Auge kaum einen erheblichen Unterschied in der Blutfarbe. Hervorzuheben ist hierbei, dass Virchows Ausdruck „weisses Blut" nicht auf das Blut des Lebenden, sondern auf das Leichenblut sich bezieht. Virchow hebt ausdrücklich hervor, dass in dem einen Falle, wo das „weisse Blut" bei der Section gefunden wurde, eine Epistaxis noch kurz ante mortem Blut von normalem Aussehen geliefert hatte.

Es entspricht der erwähnten sehr geringen Alteration der roten Blutkörperchen, dass man auch die **Haemoglobinwerte** nach Fleischl, beziehungsweise Gowers gar nicht so erheblich von den Normalzahlen abweichend findet. Ich fand mehrfach bei ausgebildetem leukaemischen Blutbefund Haemoglobinwerte von 60 bis 70 Gowers.

Bei der Bestimmung des Haemoglobins nach den üblichen colorimetrischen Methoden muss man aber im Auge behalten, dass die kolossale Menge der Leukocyten die Auflösung des Blutes im Wasser nicht klar und durchsichtig sein lässt, sondern sehr häufig mehr oder weniger stark trübt, wodurch die Genauigkeit der colorimetrischen Methoden noch mehr herabgedrückt wird.

Das **specifische Gewicht** des Blutes ist in der Regel ein wenig höher, als es bei anderen Erkrankungen des Blutes von gleichem Haemoglobingehalt zu sein pflegt, was ja bei dem verhältnismässig grösseren Reichtume des Blutes an Zellen a priori zu erwarten ist. Ich fand in einem Falle von Gowers 50 das specifische Gewicht von 1050 (nach Hammerschlags Benzolchloroformmethode bestimmt). Dieballa erwähnt zwei Fälle von „Leukaemia myelolienalis" ohne genaue Angabe der Bluthistologie; auch er fand das specifische Gewicht höher, und zwar um 8—14 pro Mille, als dem Haemoglobingehalt entspräche.

Mehr als bei irgend einer anderen Erkrankung des Blutes hat bei den leukaemischen Zuständen das Verhalten der **Gerinnbarkeit** des Blutes die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt; und gerade in diesem Punkte scheint die bisher nicht eingehaltene Trennung der Leukaemieformen schuld daran zu sein, dass die Resultate der verschiedenen Forschungen über diesen Punkt einander sehr widersprechen.

Im allgemeinen findet sich die Angabe, dass „leukaemisches" Blut viel schlechter gerinne als normales (v. Limbeck, Rywosch und Berggrün u. a.); andere (von Samson-Himmelstjerna, citiert nach Pfeiffer) fanden normales Verhalten. Leider ist aus den Protokollen nicht zu

Digitized by Google

ersehen, auf welche Art von Leukaemie die einzelnen Untersuchungen zu beziehen sind. Mir selbst fiel gelegentlich bei einem Patienten mit myeloïder Leukaemie (Fall T) auf, dass es unmöglich war, eine Zählung der roten Blutkörperchen mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparate zu machen, weil das Blut äusserst schnell in der Glascapillare zur Gerinnung kam. In anderen Fällen war die Zählung ohne Schwierigkeit durchführbar.

Es ist nun doch von vornherein sehr wahrscheinlich, dass die Beziehungen der verschiedenen Arten der weissen Blutkörperchen zur Gerinnung und Faserstoffbildung sich sehr erheblich von einander unterscheiden. So geht aus Th. Pfeiffers Arbeit hervor, dass in drei Fällen von Knochenmarkzellen-Leukaemie eine geringe Zunahme des Faserstoffes im Blutplasma nachweisbar war (57·9 *mm* Fibrin = N in 100 cm^3 Plasma, gegenüber 39·3 *mg* des normalen Durchschnittes), aber bei einfacher Hyperleucocytose mit einer erheblich geringeren Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen fanden sich fast die dreifachen Werte. Nach Lilienfeld wächst mit dem Nucleinreichtum der protoplasmatischen Gebilde ihr coagulatives Vermögen, und nach Minkowskis Mitteilungen sind die Lymphocyten erheblich reicher an Nucleinsäure als die polynucleären Leucocyten. Das strenge Auseinanderhalten der beiden Arten von Leukaemie und eine eingehende Bezugnahme auf die procentualen Anteile der verschiedenen Formen von weissen Blutkörperchen wird vielleicht das heute noch anscheinend wenig gesetzmässige Verhalten des leukaemischen Blutes aufzuklären im Stande sein.

In dieser Beziehung liefert eine für die Chemie des leukaemischen Blutes überhaupt bemerkenswerte Arbeit von Brandenburg einen höchst wertvollen Beitrag, indem sie zeigt, dass sich das Knochenmark mittels Guajactinctur intensiv blau färben lässt, während die eigentlich lymphatischen Apparate, Lymphdrüsen, Leber, Thymus, diese Reaction nicht geben. Nach Brandenburgs Versuchen und ihren Deutungen können wir es als höchst wahrscheinlich bezeichnen, dass diese Verschiedenheit der Reaction hervorgerufen ist durch besondere Eigenschaften der Nucleoproteïde der Knochenmarkzellen, welche denen der Lymphzellen abgehen.

Die in der Litteratur niedergelegten Angaben über das Verhalten des **Serums** bei Leukaemie lassen nicht erkennen, ob die untersuchten Fälle der Knochenmarkzellen-Leukaemie zuzuzählen sind. Die notierten Werte über specifisches Gewicht, Eiweissgehalt und Trockensubstanz des Serums weichen im übrigen nur wenig von der Norm ab. Matthes hat in einem Falle von myeloïder Leukaemie das Leichenblut untersucht und im Serum eine Deuteroalbumose, sowie reichlich gelöstes Nucleoalbumin nachgewiesen.

Digitized by Google

Alcalescenzbestimmungen des Blutes, die nach unseren Anforderungen verwertbar wären, liegen in der Litteratur nicht vor.

Auch die weiteren über die chemischen Besonderheiten des leukaemischen Blutes veröffentlichten Beobachtungen kommen leider für diese Darstellung nur zum geringsten Teil in Betracht, weil fast allgemein die betreffenden Fälle nur als Leukaemie gezeichnet werden ohne ausreichende Beschreibung des Blutbefundes. Und dass gerade in chemischer Beziehung sehr erhebliche Unterschiede zwischen der Lymphzellen- und der Knochenmarkzellen-Leukaemie erwartet werden dürfen, ist schon oben hervorgehoben worden. Man hat zwar hierauf in neuerer Zeit Rücksicht genommen, aber gerade die durch diesen Vorzug ausgezeichneten Arbeiten beschäftigen sich mit der Lymphzellenleukaemie (vgl. Erben). Dieser Autor ist denn auch geneigt, einen Unterschied in der chemischen Beschaffenheit des Blutes der beiden Leukaemieformen daraus abzuleiten, dass die polynucleären Zellen Fermentträger sind, die Lymphocyten dagegen nicht. Vorläufig stehen aber die einzelnen Arbeiten über dieses Thema noch in sehr scharfen thatsächlichen Widersprüchen zu einander, und es wäre eine lohnende Aufgabe, die Lösung dieser Gegensätze an der Hand der histologischen Befunde zu versuchen.

Von thatsächlichen Angaben wäre hier zu vermerken, dass Magnus-Levy in einem Falle im Leichenblute reichliche Mengen von Harnsäure fand; von weiteren Abkömmlingen des Nuclein hat Kossel auch Xanthin im Leichenblute nachgewiesen.

Als eine höchst bemerkenswerte Besonderheit des Blutes der Knochenmarkzellen-Leukaemie gegenüber der Lymphzellenleukaemie ist schon von Neumann der Befund von Charcot'schen Krystallen in demselben angegeben worden, welche normal schon im Knochenmark, bei dieser Krankheit aber auch im Blute, sowie in der Milz, Leber etc. überaus reichlich post mortem sich zeigen (Litten). Die engen Beziehungen, welche zwischen den bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie so sehr vermehrten eosinophilen Zellen und den Charcot'schen Krystallen bestehen, lassen diese Befunde sehr verständlich erscheinen. Es ist übrigens hervorzuheben, weil hierin vielfach Missverständnisse zwischen den einzelnen Autoren obzuwalten scheinen, dass die Krystalle niemals in dem ganz frischen, dem Körper entnommenen Blute sichtbar sind, sondern dass sie erst nach längerer Zeit, wenn das Blut unter dem Deckglase bereits eingetrocknet ist, sich abzuscheiden beginnen. Nach Ehrlich erfolgt die Krystallbildung in dem einen Falle sehr rasch, in dem andern tritt sie nur zögernd ein; die Verhältnisse, die hiefür massgebend sind, sind uns vorläufig noch unbekannt. Westphal, welcher das Blut durch Punction aus der Milz beim Lebenden gewann, hat die Krystalle in dem punktierten Safte sofort sehen können.

Digitized by Google

2. Die klinischen Veränderungen des Allgemeinzustandes und der einzelnen Organe.

Bei der zumeist durch viele Monate, ja mehrere Jahre hindurch sich hinziehenden Dauer der Krankheit ist das Verhalten des Allgemeinzustandes naturgemäss ein sehr wechselndes. Aber nicht nur in den allerersten Anfängen der Krankheit, sondern selbst noch bei einer schon hochgradigen Entwicklung aller charakteristischen Symptome, insbesondere der Blutveränderungen und der Tumorenbildungen können sich die Kranken eines ganz überraschend guten **Zustandes ihrer Ernährung** und ihrer Kräfte erfreuen, und sie können ziemlich frei von subjectiven Beschwerden sein. Einer meiner Kranken z. B., bei welchem der Symptomencomplex seit einem Jahre voll ausgebildet ist, auch ein den Nabel beträchtlich überragender Milztumor besteht, geht seit Monaten ohne eine Unterbrechung als Bauklempner seiner Arbeit auf den Dächern nach. Gar nicht selten kommt es vor, dass die Patienten schon bei voll ausgebildeter Krankheit gar keine Ahnung von ihrem Leiden haben, sondern dass dieses vom Arzte mehr gelegentlich gefunden wird, wenn den Kranken irgend welche nebensächlichen verhältnismässig unbedeutenden Beschwerden, z. B. Nasenbluten, Seitenstiche oder etwa ein Unfall zum Arzte führen.

Bei rascherem Ablaufe der Krankheit oder in weit vorgeschrittenen Abschnitten wird der Kranke von dem Gefühle wachsender Schwäche beherrscht; körperliche Anstrengungen fallen immer schwerer. Von **subjectiven Beschwerden** melden sich vornehmlich Seitenstiche, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, Magendrücken, Appetitlosigkeit, sowie endlich die Schmerzhaftigkeit und Druckempfindlichkeit verschiedener Knochen, insbesondere des Sternum und der grossen Röhrenknochen.

Das **Fettpolster** ist bei den schon längere Zeit Erkrankten mehr oder weniger vermindert; gegen Ende der Krankheit, wenn sich eine wahre Cachexie herausgebildet hat, kommt es zu hochgradiger Abmagerung, deren Eindruck um so erschreckender ist, wenn eine ausserordentlich voluminöse Milz das Abdomen stark auftreibt.

In vorgeschrittenen Stadien der Krankheit finden sich stets mehr oder weniger starke Zeichen einer begleitenden **Anaemie,** welche sowohl in der Blässe der Haut und der Schleimhäute, als auch insbesondere durch die Untersuchung des Blutes erkennbar ist. Es wäre aber ein Irrtum, zu glauben, dass jeder Leukaemiker auch anaemisch ist. Man sieht zuweilen Kranke, die schon Monate lang eine ausgesprochene myeloïde Leukaemie darbieten, ohne dass ihr Aussehen oder ihr Blut-

Digitized by Google

befund auch nur geringe anaemische Symptome aufweist. Schon bei der Besprechung der Morphologie des Blutes ist betont worden, dass die roten Blutkörperchen sehr häufig frei von jeder anaemischen Veränderung sind. Ebenso finden sich gar nicht selten Fälle, bei denen ihre Zahl normal ist oder nur wenig von der Norm abweicht (Cabot, s. oben S. 118).

In späteren Stadien der Krankheit, namentlich wenn langdauernde Durchfälle oder häufige Blutungen aufgetreten waren, kommt es zu Anaemien allerschwersten Grades. Dieselben tragen fast stets den Charakter einer einfachen chronischen Anaemie, in selteneren Fällen wird durch das Auftreten von Megaloblasten und Megalocyten das morphologische Bild nach der Richtung der progressiven perniciösen Anaemie verändert.

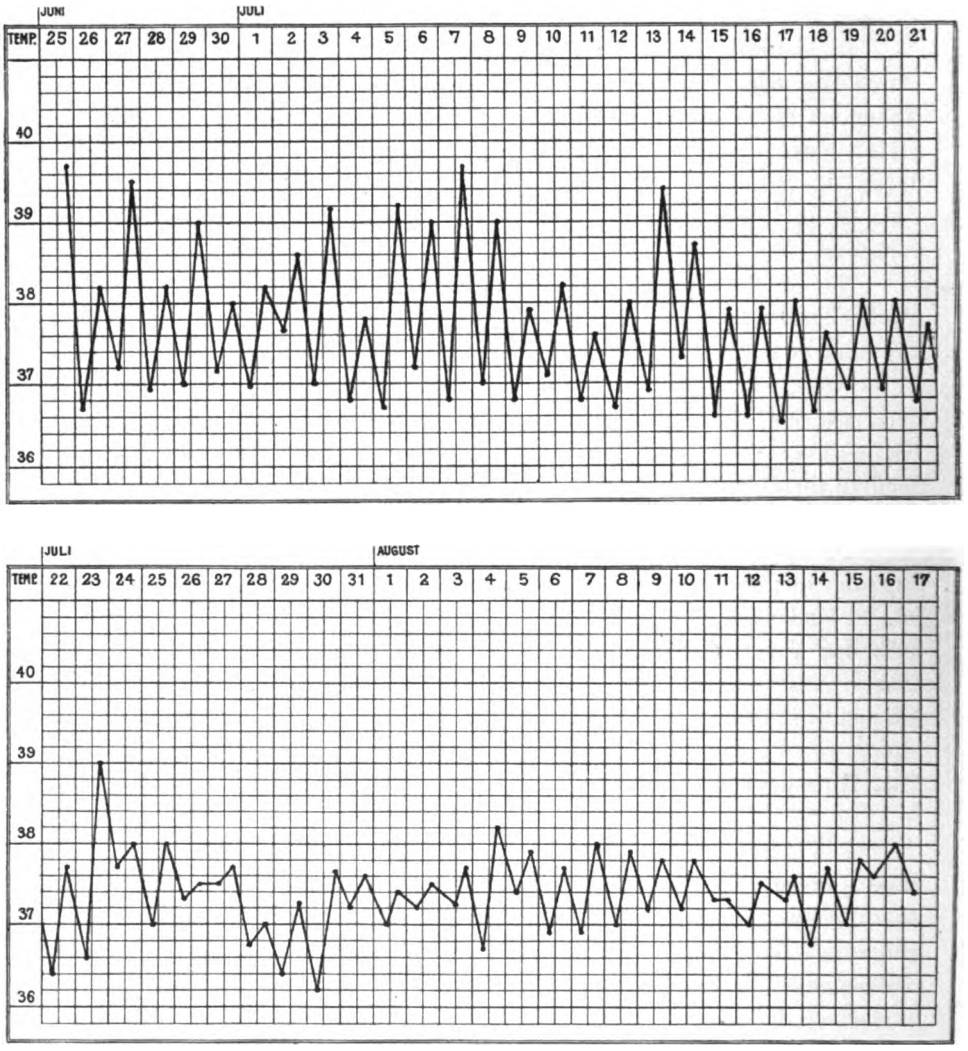
Eine weitere Veränderung des Allgemeinzustandes bei der Knochenmarkzellenleukaemie ist die **haemorrhagische Diathese.** Dabei zeigen die einzelnen Fälle ein in ihrem Verlaufe sehr wechselndes Verhalten; es bestehen Perioden von wochen- und monatelanger Dauer, während derer es fast täglich zu grösseren Blutverlusten — insbesondere durch Nasenbluten — kommt, und dann wieder solche, in welchen ohne besondere therapeutische Massnahmen der Kranke völlig von Blutungen verschont bleibt.

Die haemorrhagische Diathese zeigt sich durch Blutungen in allen Organen an; wenn auch bei weitem ihr häufigster Ausdruck die Epistaxis ist, so sind doch auch nicht selten Zahnfleischblutungen, Blutungen innerhalb des Verdauungstractus, innerhalb der Retina, der Haut, der serösen Häute, des Gehirns und der parenchymatösen Organe. Die Blutungen können unmittelbar zur Todesursache werden, entweder, wie schon in einem von Virchows Fällen, durch Unstillbarkeit der Blutung oder durch eine Hirnapoplexie.

Die **Körpertemperatur** zeigt ein ganz unberechenbares Verhalten. Eine grössere Zahl von Kranken sind bei sehr langer klinischer Beobachtung bis zum Exitus letalis stets fieberfrei gefunden worden; bei anderen waren ebenso grosse Zeiträume hindurch andauernd Fieber von wechselnder Heftigkeit vorhanden (vgl. Freudenstein) und bei ein und demselben Falle kann monatelang normale Temperatur und dann wieder viele Wochen hindurch ein mässig hohes Fieber von remittierendem Typus bestehen (vgl. Temperaturcurve Nr. 1). Nur ausnahmsweise kommt es zu sehr hohen Temperaturgraden, welche selbst 40 übersteigen, sowie zu häufigen Schüttelfrösten. Die zweite hier beigegebene Temperaturcurve ist ein Ausschnitt aus einer von v. Hayek gezeichneten, aus welcher hervorgeht, dass lange Zeit hindurch der Fiebertypus ein streng remittierender sein kann, wie er sonst nur bei Malaria oder septischen Er-

Digitized by Google

krankungen vorkommt. Dabei ist ausdrücklich hervorzuheben, dass bei dem betreffenden Patienten wieder fieberfreie Intervalle zeitweilig eintraten, sowie dass durch die Obduction der Beweis erbracht werden konnte,



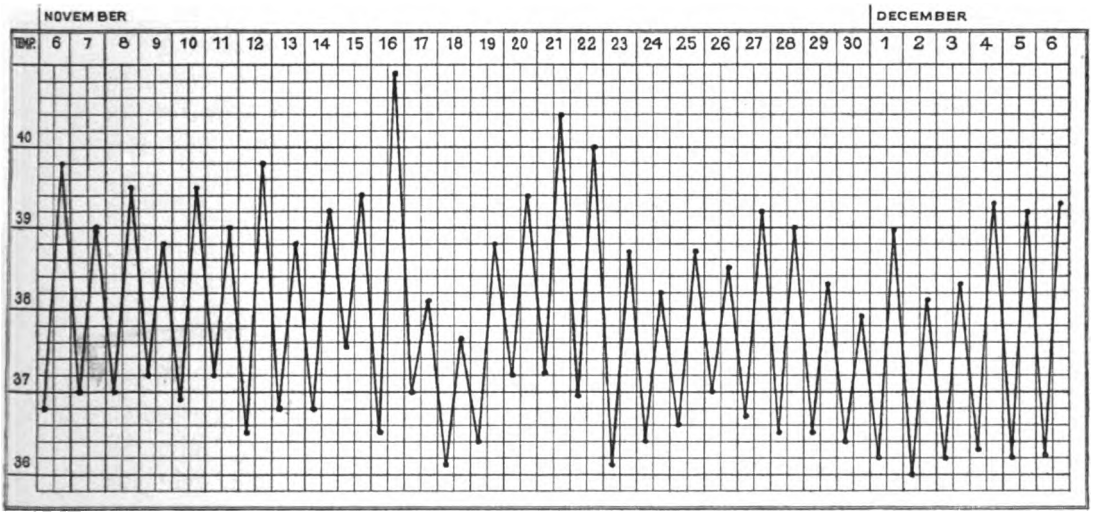
Temperaturcurve Nr. 1 (Fall T—e).

dass der Fall völlig uncompliciert war. Es war demnach das Fieber zweifellos ausschliesslich dem leukaemischen Processe als solchem zuzuschieben. Natürlich ist häufig das Fieber durch irgendwelche Complicationen, an denen es bei der Leukaemie nicht mangelt, bedingt.

Digitized by Google

Der **Stoffwechsel** bei der Leukaemie ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen in älterer und neuerer Zeit gewesen, und wenn sich auch in den einzelnen Arbeiten nicht immer die Art des untersuchten Falles von Leukaemie mit Sicherheit angeben lässt, so erlaubt doch die gute Übereinstimmung aller hierher gehörigen Untersuchungsergebnisse, auch bezüglich der myeloïden Leukaemie die Frage als genügend geklärt zu betrachten. Alle Untersucher, von denen hier Pettenkofer und Voit, Kraus und Chvostek, Bohland und Geppert, Magnus-Levy angeführt seien, geben an, dass der **respiratorische Gaswechsel** bei der Leukaemie ein ebenso ausgiebiger sei als beim Gesunden.

Bezüglich des **Eiweisszerfalles** haben die bisherigen Arbeiten (Sticker, Fleischer und Penzoldt, v. Noorden, v. d. Wey, Magnus-



Temperaturcurve Nr. 2 (nach v. Hayek).

Levy) so viel ergeben, dass ein sehr gesteigerter Eiweisszerfall auch bei der chronisch verlaufenden Myelaemie vorkommt; aber in dem langen Verlaufe des einzelnen Falles wechselt der erhöhte Zerfall mit Stickstoffgleichgewicht, ja sogar mit Stickstoffansatz (v. Noorden) ab.

Der **Harn** ist im Verlaufe der Leukaemie in der Regel ohne besonders markante Eigentümlichkeiten; die verschiedenen Complicationen von Seite der Organe, insbesondere Nephritis, führen natürlich zu schweren Veränderungen.

Das ganz besondere Interesse, welches der häufig so enorme Gehalt des Harns an Harnsäure bei der acuten Lymphzellenleukaemie erregt hat, hat sich auch auf andere Formen der Leukaemie übertragen, so

Digitized by Google

dass gerade in den letzten Jahren darüber genauere Bestimmungen gemacht worden sind.

Magnus-Levy, der das gesamte Material hierüber vor kurzem gesichtet und durch eigene Untersuchungen vervollständigt hat, zeigt nun, dass die Beziehungen zwischen der Harnsäureausscheidung und der Leukocytenzahl des Blutes sehr schwankende sind. Es finden sich im Vergleiche verschiedener Perioden des einzelnen Falles und verschiedener Fälle unter einander die grössten Differenzen; sowohl bei sehr hohen als bei niedrigen Leukocytenzahlen im Blute zeigen sich hohe und niedrige Harnsäurewerte. Gerade in diesem Punkte fehlt es jedoch noch völlig an einer Berücksichtigung der morphologischen Trennung der Leukaemieformen; aber die von allen Autoren übereinstimmend anerkannte Verschiedenheit des Nucleingehaltes der verschiedenen Arten weisser Blutkörperchen fordern doch dringend dazu auf, diese Lücke auszufüllen.

Aus diesem Grunde sind auch die noch zur Verfügung stehenden sehr spärlichen Daten über die Stickstoffausscheidung im Harnstoff, in Xanthinkörpern etc. für uns nicht verwertbar. Vermerkt sei, dass Albumosurie von Köttnitz und von v. Noorden in je einem Falle constatiert worden ist. v. Noorden fand ferner in zwei Fällen von myeloïder Leukaemie Nucleoalbumine in reichlicher Menge im Harne an.

Von abnormen N-freien Substanzen hat v. Noorden in einem Falle von Knochenmarkzellen-Leukaemie vorübergehend Acetessigsäure auftreten sehen.

Über das Verhalten der anorganischen Substanzen ist besonders das des Phosphors bemerkenswert; wie weit der vielfach bei der acuten Lymphzellenleukaemie gefundene, enorm hohe Gehalt des Harns an Phosphorsäure auch für die myeloïde Leukaemie Gültigkeit hat, geht aus der Litteratur nicht hervor. —

Von allen Organveränderungen, welche bei einem an Knochenmarkzellen-Leukaemie Erkrankten die Aufmerksamkeit des Arztes auf sich lenken, ist an erster Stelle die Vergrösserung der **Milz** zu nennen. Sehr oft ist diese die directe oder indirecte Ursache, dass der Kranke den Arzt aufsucht, und häufig findet sich schon bei der ersten Untersuchung eine ganz enorme Grösse des Organs. Die Fälle sind keine Seltenheit, in welchen die Milz die Mittellinie eine halbe Hand breit nach rechts überragt und mit ihrem untersten Rande die Symphyse nahezu erreicht, ja auf der linken Beckenschaufel völlig aufzuliegen scheint. Durch die Geschwulst ist der Bauch unförmig aufgetrieben. Die Missgestalt wird dadurch noch schlimmer, dass die linke Seite viel stärker hervortritt als die rechte, bei welcher doch immerhin noch ein grosser Teil gut eindrückbar bleibt. Durch die oft ihres Fettes fast ganz beraubten Bauch-

Digitized by Google

decken hindurch ist die glatte Oberfläche und der mehrfach eingekerbte Rand der Milz deutlich zu fühlen. Die Consistenz erscheint in der Regel äusserst derb, seltener weich; in einem Falle von Ehrlich war die Beschaffenheit stellenweise sogar fluctuierend. Häufig lässt sich entsprechend der Atmung durch Auscultation trockenes Reiben über der ganzen Ausdehnung der Milz oder an einzelnen Stellen wahrnehmen.

So sehr in den meisten Fällen von myeloïder Leukaemie die Milzgeschwulst alle anderen klinischen Symptome an Auffälligkeit übertrifft, so ist sie doch kein ganz regelmässiger Befund. So erwähnt z. B. Litten einen Fall, in welchem die Milz nur „ganz minimal" vergrössert war.

Hat die Milz erst einmal eine so erhebliche Grösse erreicht, so wird zwar vorübergehend eine mässige Verkleinerung um 1—2 *cm* in Breite und Länge beobachtet, aber zu einer völligen Rückbildung kommt es anscheinend nur höchst selten. Einen solchen Fall hat jüngst Kraus beschrieben, bei welchem unter dem Einflusse einer Infectionskrankheit mit allen anderen Symptomen auch der Milztumor zurückgieng.

Bei weitem nicht so häufig als den Milztumor sieht man **Lymphdrüsenschwellungen** an der Gestaltung des Krankheitsbildes beitragen. Ihre Ausdehnung steht in gar keinem Vergleiche zu der bei der Lymphzellenleukaemie; nach den mir zugänglichen Krankheitsberichten scheint mir ferner die Localisation der Drüsenvergrösserung, welche bei der Lymphzellenleukaemie mit so grosser Vorliebe die Drüsen der Halsregion erleiden, bei der myeloïden Leukaemie eine andere zu sein. Von den in vita palpablen sind zumeist die Inguinal- und Axillardrüsen als geschwollen notiert. Ferner finden sich Schwellungen in den Zungenfollikeln, den Tonsillen, den Speicheldrüsen. Die Haut über den geschwollenen Drüsen ist nicht gerötet und nicht verwachsen, die Palpation ist nicht schmerzhaft.

An dieser Stelle sind ferner noch einige Symptome zu erwähnen, welche durch die nicht palpablen internen Drüsentumoren hervorgerufen sind. Infolge der unbegrenzten Mannigfaltigkeit in der Localisation dieser Tumoren sind natürlich auch die etwaigen Folgezustände gar nicht alle aufzuzählen; nur an die häufiger beobachteten mag hier erinnert werden. Durch Druck auf grössere Gefässstämme kann es zu Stauungen aller Art kommen, besonders durch die Schwellung der Mediastinaldrüsen im Bereiche der grössten Gefässe. Durch Compression eines Bronchus werden starke Respirationsstörungen, sowie Abweichungen von den Percussions- und Auscultationsbefunden veranlasst. Nach F. A. Hoffmann ist auch Lähmung des Recurrens durch Druck auf den Nerven beobachtet worden. Durch leukaemische Infiltrationen wurde eine Larynxstenose hervorgerufen (Laache); aus derselben Ursache kam es

Digitized by Google

zu Schlingbeschwerden durch Druck auf den Ösophagus. Auch Störungen im Bereiche des Nervensystems werden hervorgerufen durch die Bildung von Lymphomen; Laache erwähnt ferner die Entstehung von Exophthalmus durch Tumorbildung in der Orbita.

Einzelne Fälle von myeloïder Leukaemie verlaufen jedoch ganz ohne Anschwellung von äusseren oder inneren Lymphdrüsen.

Die **Leber** zeigt häufig ebenfalls beträchtliche Vergrösserung und ist dann durch Palpation leicht nachweisbar. Ihre Oberfläche ist glatt, ihre Consistenz fest.

Erscheinungen von Seite der **Circulationsorgane,** welche dieser Krankheit besonders eigentümlich wären, kommen nicht vor. Die bei der Beschreibung der verschiedenen Formen der Anaemie erwähnten Symptome: leichte Erregbarkeit des Herzens, anaemische Geräusche, Hydropericard, finden sich natürlich auch bei schwereren Graden der durch Leukaemie bedingten Anaemie.

Eine Folge der mächtigen Ausdehnung des Abdomen ist die starke Füllung der grösseren und kleinen Bauchvenen. In späten Stadien kommt es zur Ausbildung mehr oder weniger starker Ödeme an den unteren Extremitäten.

Die **Atmung** ist in den vielen Fällen von myeloïder Leukaemie beeinträchtigt. Zumeist ist eine Dyspnoe vorhanden, welche durch die oben erwähnte, auf Milz- und Drüsenschwellung beruhende Compression der Bronchien und Lunge bedingt ist; die ungünstigen Circulationsverhältnisse führen auch leicht zu Störungen der Secretion in den Bronchien und zu hartnäckiger Bronchitis. F. A. Hoffmann hat in allen Fällen im Sputum massenhaft eosinophile Zellen gefunden. Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraraum, seröse oder haemorrhagische, können ebenfalls als die Folge der schweren Stauungen, letztere aber auch als durch die allgemeine haemorrhagische Diathese herbeigeführt angesehen werden. Ehrlich untersuchte in einem Falle den Zellgehalt eines solchen Pleuraexsudates und fand sämtliche morphologische Elemente des Blutes in demselben vor.

Die **Verdauungsorgane** sind in mannigfacher Art bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie erkrankt. Der Appetit ist häufig sehr stark beeinträchtigt; das durch die Vergrösserung von Milz und Leber bedingte Gefühl der Völle trägt dazu wohl am meisten bei. Damit sind Übelkeiten, Ructus, bisweilen anhaltendes quälendes Erbrechen verbunden. Von sehr gesteigertem Durstgefühl in einigen Fällen berichtet Laache. — Er-

Digitized by Google

folgt die Nahrungsaufnahme ungestört, so sieht man die Kranken Monate lang ihr Gewicht bewahren, ein sicherer Beweis, dass Magen und Darm ungestört functionieren, dass also auch die Resorption ohne Störung vor sich geht.

In manchen Fällen ist ein vorübergehend vorhandenes Hindernis für die Nahrungsaufnahme eine heftige Stomatitis, die mit starken Blutungen, sowie geschwürigem Zerfalle des Zahnfleisches einhergeht.

Sehr häufig sind Diarrhöen, welche im einzelnen Falle nur leicht und vorübergehend auftreten, im anderen aber äusserst schwer und hartnäckig sind und zum rapiden Verfalle der Kräfte beitragen. Die Stühle zeigen teils einfach diarrhoischen Charakter, aber vielfach finden sich blutige Entleerungen erwähnt; in solchen Fällen vermochten auch die sorgsamsten diätetischen und medicamentösen Massnahmen die Darmblutungen nicht zu stillen.

Im Anschlusse hieran sei auch des besonders gegen Ende der Krankheit häufig auftretenden Ascites erwähnt. Milchner hat eine Untersuchung über den Zelleninhalt eines Ascites bei myeloïder Leukaemie veröffentlicht, aus welcher hervorgeht, dass ebenfalls, wie oben von Ehrlichs Untersuchung eines Pleuraexsudates erwähnt, alle Arten von weissen Blutkörperchen in dem Ascites aufgetreten waren, und zwar mit ganz überwiegender Beteiligung (fast 50%) der Mastzellen.

Die **Haut** der an ausgebildeter Myelaemie Leidenden ist in der Regel trocken, glanzlos, blass und neigt sehr zu allerhand Exanthemen, Erythemen, Acne- und Furunkelbildung, Urticaria. Bei der Lymphzellenleukaemie ist sie, wie in dem betreffenden Abschnitte ausführlich beschrieben worden ist, sehr häufig in dem allergrössten Umfange der Sitz der lymphomatösen Geschwulst; bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie ist dies zwar erheblich seltener, aber doch auch mehrfach beobachtet; so sah Hindenburg z. B. in einem seiner Fälle in der Haut des Oberschenkels einen apfelgrossen Tumor.

Wie bei allen Kachectischen kommt es auch in den späten Stadien der Knochenmarkzellen-Leukaemie zu heftigen Schweissen, welche die schon bestehende Disposition der Haut zu Erkrankungen noch vergrössern und sehr zur Herbeiführung der allgemeinen Erschöpfung beitragen.

Das **Centralnervensystem** ist bei Leukaemischen in mannigfacher Weise schon während der klinischen Beobachtung afficiert gefunden worden, und es liegen, wenn auch in kleiner Anzahl, so doch recht eingehende Schilderungen der Erscheinungen vor. Soweit ich die Casuistik durchmustert habe, waren die betreffenden Fälle Lymphzellenleukaemieen, weshalb die genauere Schilderung der Erscheinungen dem dieser Leuk-

Digitized by Google

aemieform gewidmeten Capitel vorbehalten worden ist. Von den Symptomen, welche bedingt sind durch Blutungen oder Degeneration der Nervensubstanz, lässt sich annehmen, dass sie ebenso häufig und in nicht geringerem Grade bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie als bei der Lymphzellenleukaemie gefunden werden können; dagegen sind die auf Infiltrationen und Neubildung beruhenden Veränderungen bei der myeloïden Leukaemie zweifellos viel seltener, da diese ja, wie oben auseinandergesetzt wurde, in viel geringerem Masse zur „Metastasenbildung" neigt.

Dasselbe gilt für die klinischen Symptome von Seiten der **Sinnesorgane.** Ein Teil der functionellen und mit dem Augenspiegel nachweisbaren **Augenveränderungen** entsprechen denen, welche wir bei schweren Anaemieen finden (vgl. diesen Band, Teil II, S. 139). Sie sind eine Folgeerscheinung der haemorrhagischen Diathese und zeigen sich namentlich in solchen Fällen, in denen es auch zu schweren Blutverlusten gekommen ist. Da die Anaemie durchaus keine regelmässige Erscheinung der Knochenmarkzellen-Leukaemie ist oder in vielen Fällen nur geringe Grade erreicht, so bleiben auch eine grosse Zahl von Leukaemiekranken völlig von Störungen seitens der Augen verschont. Die weissen und weisslich-gelblichen, zuweilen etwas erhabenen Herde in der Netzhaut, welche von den Augenärzten bei Leukaemie beschrieben worden sind, beziehen sich — soweit die Krankenjournale überhaupt einen Anhaltspunkt bieten — auf Fälle von Lymphzellenleukaemie und sind, um die anatomische Erklärung schon vorweg zu nehmen, als Rundzelleninfiltrate oder auch nur als einfache Blutextravasate anzusehen (Schmidt-Rimpler). Sticker beobachtete bei einem Falle von myeloïder Leukaemie ausser Glaskörpertrübungen, reichlichen Blutextravasaten, Schwellung und Trübung der Papille eine weitgehende Netzhautablösung in dem einen Auge.

Über die Erkrankung des **Gehörorgans** bei Leukaemie sind die Mitteilungen weniger häufig. Eine umfassende Darstellung dieses Gegenstandes verdanken wir Schwabach. Subjective Geräusche, Schwindelerscheinungen, Schwerhörigkeit bis zur völligen Taubheit auf beiden Ohren finden sich gar nicht so selten in den veröffentlichten Krankengeschichten notiert, wenn auch in der allergrössten Zahl der Fälle keinerlei Complicationen von Seiten des Ohres beobachtet werden. Bei Lebzeiten konnte in einigen Fällen Rötung sowie Blutungen im Trommelfell und im äusseren Gehörgange nachgewiesen werden.

Von abnormen Erscheinungen von Seiten der **Sexualorgane** ist besonders häufig der Priapismus erwähnt, wie z. B. in Stickers Fall. Mit zunehmender Kachexie tritt natürlich der Verlust der Potentia virilis ein. Bei Frauen kommt es in vorgeschrittenen Stadien zum völligen Ver-

Digitized by Google

siegen der Menses. Doch sind aus der neueren Litteratur einige Fälle bekannt, in denen Frauen mit ausgesprochener Leukaemie concipierten und die Gravidität normal beendigten.

c) Pathologische Anatomie.

Der Leichenbefund bei der myeloïden Leukaemie unterscheidet sich für das unbewaffnete Auge so gut wie gar nicht von dem der Lymphzellenleukaemie mit alleiniger Ausnahme des Knochenmarks. Wir können uns daher unter Bezugnahme auf die bereits im vorigen Teile gegebenen Beschreibungen im wesentlichen mit kurzen Andeutungen begnügen.

In der Regel findet sich eine schwere allgemeine **Anaemie** und in zahlreichen Organen mehr weniger umfangreiche Haemorrhagieen. Ganz besonders scheint nach dem Sectionsprotokoll das Gehirn und das Rückenmark Sitz der Blutungen zu sein, selbst in solchen Fällen, in welchen intra vitam nicht die geringsten klinischen Erscheinungen darauf hingewiesen hatten. Nächstdem ist die Retina häufig ein Sitz von Haemorrhagieen; ihr schliessen sich die serösen Häute, sowie die Haut an.

Das **Blut** in der Leiche hat schon makroskopisch ein so eigenartiges Aussehen, dass bekanntlich Virchow dadurch zu der Erkenntnis der besonderen Krankheitsform geführt wurde und hiervon ihre Benennung ableitete. Es möge daher die classische Beschreibung, die Virchow in dem ersten von ihm veröffentlichten Falle gegeben hat, hier Platz finden: „Das Herz war strotzend gefüllt mit grossen, locker anliegenden, grünlichgelbweissen Gerinnseln, die unter dem Finger zerfielen, sich leicht schmieren liessen, den Wandungen gar nicht adhaerirten und durchaus wie consistenter Eiter aussahen. Dieselbe Masse fand sich in der Aorta und in den grösseren Arterien, den Hohlvenen und den Venen der unteren Extremitäten. Die Venen mit dünnen Wandungen boten vollkommen das Bild von eitergefüllten Canälen dar, namentlich schien die Oberfläche des Herzens und der Gehirnhäute, deren Venen ausserordentlich stark von dem eiterartigen Contentum ausgedehnt waren, von soliden gelbweissen Strängen überdeckt zu sein. Überall lag dieses Contentum frei in den Gefässen, deren Wandungen in keiner Weise verändert zu sein schienen." — Nicht in allen Fällen erreichen die Veränderungen des Blutes einen so hohen Grad, sondern es kommen auch solche zur Section, bei denen das Blut im grossen ganzen noch eine braunrote bis braune Masse darstellt, aus welcher sich die eiterartigen Speckgerinnsel hervorheben.

Ein weiterer Befund im Leichenblut der myeloïden Leukaemie sind die Charcot-Leyden'schen Krystalle, die nach Neumanns Entdeckung gerade bei dieser Form von Leukaemie regelmässig und ausschliesslich vorkommen.

Digitized by Google

(Über das Verhalten der Blutzellen siehe den klinischen Abschnitt.)

Dasjenige Organ, welches schon für das blosse Auge den anatomischen Befund der Knochenmarkzellen-Leukaemie von dem der Lymphzellenleukaemie scheidet, ist nach E. Neumanns grundlegenden Untersuchungen das **Knochenmark.** In den Fällen von Leukaemie — so lehrte Neumann schon 1869 — in welchen die ein- und mehrkernigen Leukocyten des Blutes durch ihre Grösse und ihren Protoplasmagehalt sich auszeichnen, sieht man das Knochenmark von pyoider Beschaffenheit; es hat eine eitergelbe Farbe, rötet sich in der Luft und ist von einer beinahe schmierbaren zähen Consistenz.

Diese Veränderung des Knochenmarks findet sich nicht in jedem Falle in allen Knochen, sondern bevorzugt namentlich das Sternum und die grossen Röhrenknochen. Mosler beschrieb einen Fall, bei welchem die Section eine über das ganze Skelet verbreitete Affection des Knochenmarks zeigte, „ganz wie von purulenter Osteomyelitis herrührend".

Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks ergibt einen Befund, welcher dem oben beschriebenen des intra vitam untersuchten Blutes äusserst ähnlich ist.

Ebenso wie im Blute sind auch im Knochenmark, wo sie ja einen Normalbefund darstellen, die Charcot'schen Krystalle äusserst zahlreich nachzuweisen.

Nach dem Gesagten ist es ersichtlich, dass eine ebenso scharfe Scheidung, wie sie intra vitam aus der verschiedenen Beschaffenheit des Blutes für die leukaemischen Erkrankungen sich ergiebt, aus dem Obductionsbefund des Knochenmarks möglich und notwendig ist.

Die **Milz** zeigt makroskopisch bei den verschiedenen Formen der Leukaemie ganz verschiedenes Verhalten. In der bei weitem grössten Zahl der Fälle von myeloïder Leukaemie schwillt sie zu einem kolossalen Tumor an, dessen Gewicht bis 8 und 10 *kg* betragen kann. Dass in der Mehrzahl der Fälle es sich um eine einfache Hyperplasie des Organs handelt, gilt ebensowohl für die Knochenmarkzellen-Leukaemie als für die Lymphzellenleukaemie. Die Kapsel ist verdickt und an vielen Stellen mit den Nachbarorganen durch adhäsive Stränge verbunden. Der Milztumor ist um so härter, je grösser er ist und je länger die Krankheit bestanden hat. War die Krankheitsdauer eine verhältnismässig kurze, so ist das Organ ziemlich blutreich, während nach sehr chronischem Verlauf sein Blutgehalt gering ist. Die Follikel treten auf dem Durchschnitt nicht scharf aus der Pulpa hervor; der bindegewebige Anteil ist sehr verstärkt.

Fertigt man von frisch herausgeschnittenen Stücken solcher Milz Deckglastrockenpräparate an, so findet man, dass das Gewebe zahlreiche Elemente enthält, die denen des Knochenmarks entsprechen und hier

Digitized by Google

weder unter normalen Verhältnissen, noch bei Lymphaemieen auftreten. Diese **myeloïde Entartung** der Milz hat Ehrlich zuerst nachgewiesen, und seitdem ist sie vielfach als ein charakteristischer Befund der myeloïden Leukaemie beschrieben worden. Ob sie eine diffuse oder nesterartige ist, muss durch weitere Arbeiten erst noch aufgeklärt werden. Mit Hilfe der von Benda gefundenen Methode, die neutrophile Granulation auch im Schnitt darzustellen, wird diese Aufgabe nunmehr lösbar sein. —

Es mag an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass gerade in der jüngsten Zeit eine myeloïde Umwandlung in der Milz oder in Lymphdrüsen auch bei anderen als myelaemischen Zuständen gefunden worden ist. So beschreibt Frese einen Fall von Knochenmarkcarcinom, bei dem eine myeloïde Umwandlung in der Milz eingetreten war. Dieser Autor ist geneigt, in dem Vorgang ein vicariierendes Eintreten der Milz für die zerstörte Function des Knochenmarks zu sehen. — Dominici hat diese Frage auch experimentellen Prüfungen unterworfen, und es ist ihm geglückt, eine myeloïde Umwandlung in der Milz der Meerschweinchen in verschiedenen Zuständen hervorzurufen, beziehungsweise nachzuweisen: z. B. während der Trächtigkeit, bei posthaemorrhagischer Anaemie, bei der Infection mit Bac. Typhi abdominalis, bei experimenteller Tuberculose. —

Bisher können wir uns über die Bedeutung und das Zustandekommen der myeloïden Umwandlung nicht ausreichend Rechenschaft geben; aber so viel steht wohl ausser Zweifel, dass die ungeheure Vermehrung der Knochenmarkzellen im Blut zum Teil auf eine Production in diesem neugebildeten Myeloïdgewebe zurückzuführen ist.

Von dem Auftreten des proliferierenden Myeloïdgewebes in der Milz abgesehen, sind wir über das Wesen und die Bedeutung des Milztumors bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie noch gänzlich im Unklaren.

Für den Befund an den **Lymphdrüsen,** und zwar sowohl den peripherischen als den visceralen, gilt das über die Milz Gesagte: Ihre Anschwellung, deren Grad und Ausdehnung in den verschiedenen Fällen ausserordentlich von einander abweicht, sind nach Virchow reine Hyperplasieen, zu denen sich Bindegewebswucherung gesellen kann. Auch in den geschwollenen Lymphdrüsen findet sich vielfach myeloïde Entartung, welche die Beteiligung der Drüsen an der Überproduction von Knochenmarkzellen beweist.

Die **Leber** findet sich entsprechend der Schilderung der klinischen Symptome ebenfalls in einer grossen Zahl von Fällen sehr erheblich vergrössert. Zumeist handelt es sich hier wohl auch lediglich um eine hyperplastische Zunahme des Lebergewebes; wie weit aber auch lymphatische

Digitized by Google

Neubildungen, die bei der Lymphzellenleukaemie in der Leber unstreitig sehr häufig nachgewiesen sind, in der Leber der myeloïden Leukaemie vorkommt, darüber fehlt es bisher an genügend zuverlässigem Material. Virchow hebt bei der genauen Schilderung dieses Befundes ausdrücklich hervor, ihn bei „Lymphaemischen" gemacht zu haben.

Es ist nun überhaupt an der Hand der in der Litteratur niedergelegten Obductionsprotokolle ausserordentlich schwer, ein Urteil darüber zu gewinnen, wie weit die allgemeine Neigung zu **Lymphombildung** durch welche zweifellos die Lymphzellenleukaemie in hohem Grade sich auszeichnet, auch bei der myeloïden Leukaemie besteht. Es scheint mir jedoch kein Zweifel darüber zu walten, dass sie bei dieser Krankheit in unvergleichlich geringerem Masse vorhanden ist, wenn sie auch in einzelnen gut beobachteten und als Myelaemie sicher gekennzeichneten Fällen beschrieben wird.

Wenn wir nun von den durch Anaemie, Haemorrhagieen und Tumorbildung bedingten Veränderungen der übrigen Organe absehen, so finden sich nur wenig Abweichungen von der Norm, welche in einen Zusammenhang mit der leukaemischen Erkrankung gebracht werden können. Es ist sogar gerade der völlig negative Befund hervorzuheben, welchen z. B. die Respirationsorgane aufweisen, selbst in Fällen, in welchen monatelang der Patient durch arge Atemnot und heftigen, fast unstillbaren Hustenreiz gequält worden ist. — Von Seiten des Herzens erwähnt Ehrlich den Befund einer ulcerösen Endocarditis, über deren Abhängigkeit von der Leukaemie ein Urteil sich nicht fällen lässt. Mehrfach finden sich entsprechend den bei Lebzeiten häufig zu beobachtenden schweren Durchfällen diphtherische Geschwüre des Darms, insbesondere des Dickdarms, vermerkt.

In neuerer Zeit sind ferner auch, angeregt durch die entsprechenden Beobachtungen bei progressiver perniciöser Anaemie, Untersuchungen am **Centralnervensystem** bei Leukaemischen gemacht worden, und einige Fälle hiervon (Nonne) scheinen myeloïde Leukaemie zu betreffen. In dem einen Falle fand sich, unregelmässig in einzelnen Herden verteilt, mehr oder weniger fortgeschrittene acute Myelitis, ferner geringe Sclerosierung einzelner Bezirke der Hinterstränge.

Von Seiten der **Nieren** sind besonders die ja zweifellos im engsten Zusammenhang mit dem Krankheitsprocesse stehenden Harnsäureeinlagerungen hervorzuheben.

Die Befunde im **Auge** entsprechen dem bei der Symptomatologie beschriebenen Augenspiegelbefund. — Dass auch das **Ohr** häufig bei den Leukaemischen erkrankt, geht aus der oben citierten Arbeit von

Digitized by Google

Schwabach hervor; nach seinen anatomischen Untersuchungen, die allerdings vorzugsweise Lymphzellenleukaemie zu betreffen scheinen, finden sich in der grossen Mehrzahl der Fälle entweder Haemorrhagieen und deren Folgen, oder Lymphocytenanhäufungen. Die Veränderungen zeigen sich sowohl im äusseren Ohr als im Mittelohr, am allermeisten jedoch im Nervenapparate des Organs.

d) Verlauf und Dauer. Prognose.

Der Beginn der Krankheit ist ein schleichender, und alle bisher beobachteten Fälle gelangten in einem Stadium in ärztliche Behandlung, in welchem alle Symptome bereits zu vollster Höhe ausgebildet waren. Es ist aber schon an anderer Stelle hervorgehoben, dass auch dann noch der Allgemeinzustand des Kranken ein durchaus befriedigender sein kann. Ohne dass die leukaemischen Erscheinungen sich bessern, ja sogar wenn sie an Stärke zunehmen, können die Kräfte der Patienten sich viele Monate, selbst Jahre hindurch auf guter Höhe halten. Zuweilen kommt es allerdings schon in leichteren Stadien unerwartet zu schweren Zwischenfällen oder auch zum Exitus durch den Eintritt schwerer Blutverluste oder einer Hirnapoplexie. Ein rascher Verfall trit in der Regel ein, wenn durch andauernde starke Blutverluste, Fieber oder Diarrhoeen eine schwere Anaemie erzeugt und der Ernährungszustand rapid herabgesetzt wird. Der schlimme Ausgang pflegt dann, da die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen so schwere Angriffe nur eine äusserst geringe ist, sehr schnell sich vorzubereiten. Unter allgemeinem Marasmus, den ärgsten subjectiven Beschwerden aller Art und dem Hinzutritt von allerlei Complicationen, wie Pleuritis, Peritonitis, allgemeinem Anasarca, tritt der Exitus letalis ein. In manchen Fällen sind schwere Hirnsymptome: Delirien, Tobsuchtsanfälle, tiefes Coma die sicheren Vorboten des unmittelbar bevorstehenden Todes gewesen.

Zuweilen beobachtet man aber auch nach dem Eintritt schwerer Erscheinungen ein Zurückgehen derselben und einen neuen Aufschwung der Kräfte. Damit gehen Hand in Hand sehr erhebliche Rückbildungen mancher leukaemischen Symptome: das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen wird günstiger, die Tumorbildung, insbesondere die der Milz, geht in erheblichem Masse zurück, das Fieber weicht, die Ernährung und die Kräfte heben sich wieder von neuem, und manche Patienten können sogar einem anstrengenden Berufe wieder nachgehen. Derartige Schwankungen im Verlaufe zeigen sich bei manchen Kranken zu wiederholten Malen, wie sie ja schliesslich bei jeder chronisch verlaufenden Krankheit beobachtet werden. Sie sind dagegen gar nicht mit dem völligen Schwinden der Symptome in Vergleich zu setzen, welches

Digitized by Google

wir bei der progressiven perniciösen Anaemie beobachten können; denn in keinem Augenblicke hört die myeloïde Leukaemie auf, durch den morphologischen Blutbefund scharf ausgeprägt zu sein, wenn auch die subjectiven und anderweitigen objectiven Symptome in hohem Grade gemildert sind.

Ein acuter Verlauf der myeloïden Leukaemie ist in ausreichender Weise bisher nicht beschrieben worden. Fast alle Erkrankungen von acuter Leukaemie waren Lymphaemieen, und nur der Verwechslung der grossen Lymphocyten mit den grossen mononucleären Leukocyten ist es zuzuschreiben, dass mehrere derartige Fälle als Knochenmarkzellen-Leukaemie gedeutet worden sind. Nur Cabots beide Fälle von acuter Leukaemie, die wegen ihrer höchst auffallenden engen Beziehung zu einander schon oben (s. S. 114) erwähnt worden sind, scheinen wahre Myelaemieen gewesen zu sein. Eine genaue Analyse des Blutes ist aber leider auch hier nicht gegeben.

Die Gesamtdauer der Erkrankung beträgt — soviel können wir trotz der Unbestimmtheit ihrer Anfänge sagen — mindestens sechs Monate; in der Regel dauert sie länger als ein Jahr; in je einem Falle von Virchow und von Hindenburg lässt sich eine Dauer der Krankheit von vier Jahren annehmen.

Die **Prognose** ist eine absolut schlechte. Kein einziger der in der älteren Litteratur erwähnten Fälle von Heilung der Krankheit hält der heutigen Prüfung seiner Zugehörigkeit zur myeloïden Leukaemie Stich; wir müssen daher sagen: die myeloïde Leukaemie ist unheilbar; in verhältnismässig kurzer Frist, durch keinerlei therapeutische Massnahme aufhaltbar, führt sie zum Tode.

e) Complicationen.

Wir haben gesehen, dass die myeloïde Leukaemie sehr leicht ausser dem Blute selbst und den blutbildenden Organen andere Organe des Körpers in Mitleidenschaft zieht, und zwar vornehmlich durch Haemorrhagieen und durch Geschwulstbildung. Aber ausserdem kommen — was bei einem so chronischen Leiden nicht überraschend ist — auch anderweitige Erkrankungen vor, die ausser Zusammenhang mit den eigentlichen leukaemischen Processen stehen und vielleicht nur auf dem wenig widerstandsfähigen Boden einen besonders günstigen Entstehungsherd finden. Erwähnt werden Phthisis pulmonum, Endocarditis, Nephritis, Amyloid der Leber, der Niere, Diabetes.

Diese Complicationen erregen unser Interesse nur in geringem Masse; aber es wendet sich ganz besonders den eigentümlichen Einflüssen zu, welche acute Infectionskrankheiten, namentlich septischen Cha-

Digitized by Google

rakters, auf den leukaemischen Process bewiesen haben. Es sind mehrfach Fälle von myeloïder Leukaemie beschrieben worden, in welchen alle Erscheinungen der Erkrankung unter dem Einflusse einer acuten Infection einen äusserst starken Rückgang zeigten. Solche Fälle betrafen Complicationen mit Phthisis pulmonum, Influenza, Sepsis, Erysipel. In ganz besonderem Masse hat das **Erysipel** eine modificierende Kraft auf den gesamten leukaemischen Process bewiesen. So beschreibt unter anderen Richter ausführlich einen derartigen Fall, bei welchem sich eine Abnahme der weissen Blutkörperchen von 380.000 auf 29.100 unmittelbar an den Ausbruch eines Erysipels anschloss. Auch der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich erheblich; das Fieber hörte auf, der Ernährungszustand hob sich.

Wohl der ausgeprägteste dieser Fälle ist der jüngst von E. Kraus geschilderte. Auch in diesem schloss sich an den Ausbruch eines umschriebenen Erysipels ein völliges Zurückgehen aller leukaemischen Symptome, auch derer des Blutes, an. Das Erysipel ging über in eine subacut verlaufende Diplo- und Streptococceninfection, hierdurch wurde eine inveterierte Tuberculose generalisiert, und der Patient kam zum Exitus, nachdem er noch etwa einen Monat als von der Leukaemie „geheilt" gelebt hatte. Bei der Obduction konnte, ausser einem mässig grossen Milztumor, kein anatomisches Zeichen der überstandenen Leukaemie gefunden werden; auch der untersuchte Anteil des Knochenmarks zeigte sich normal.

Auch nach der umgekehrten Richtung können acute Infectionskrankheiten das Verhalten der Leukaemie — insbesondere des Blutbefundes — erheblich abändern, nämlich durch die Erzeugung sehr starker Hyperleukocytosen, welche das vorher rein leukaemische Blutbild vorübergehend völlig verwischen können.

Über den Zusammenhang der myeloïden Leukaemie und der Lymphaemie, insbesondere über die Möglichkeit des Überganges der einen Erkrankung in die andere, lässt sich ein abschliessendes Urteil zur Zeit noch nicht fällen; dieser Übergang ist mehrfach behauptet, aber bisher noch nicht durch eine genaue morphologische Analyse des Blutes in allen Stadien bewiesen worden.

So wird z. B. vielfach eine Behauptung v. d. Weys citiert, der in einem Falle von sicherer myeloïder Leukaemie Anfang Juli 66·5 % Myelocyten fand, während er im August und September 96·3 % einkernige, körnchenfreie weisse Blutkörperchen, die er für Lymphocyten erklärt, constatierte. Nach der Beschreibung des Autors steht aber der Annahme nichts im Wege, dass diese 96·3 % körnchenfreie einkernige Zellen gänzlich oder teilweise die gewöhnlichen grossen mononucleären Leukocyten (Naegelis „Myeloblasten") waren. Es könnte sich in diesem Falle ein Vorgang abgespielt haben, der bei schweren Anaemieen beobachtet worden ist, dass nämlich ein völliger Schwund der neutrophilen Granula unter dem Einfluss des allgemeinen Marasmus eintrat. —

Digitized by Google

Über die Beziehungen der progressiven perniciösen Anaemie zur Leukaemie, welche Litten angenommen hat, cf. Anaemie II, S. 164.

f) Diagnose.

Die Diagnose einer Erkrankung, deren Abgrenzung von anderen ähnlichen Zuständen auf der besonderen Beschaffenheit des Blutes beruht, kann und darf nur mit Hilfe der mikroskopischen Blutuntersuchung gestellt werden; und zwar ist die für diesen Zweck unentbehrliche Methode die des gefärbten Trockenpräparates, in welchem die verschiedenen Granulationen des Blutes genügend gekennzeichnet und auch die nicht granulierten Zellen, besonders die grossen mononucleären Leukocyten und die Lymphocyten durch geeignete Färbung gut unterscheidbar gemacht werden.

Damit soll natürlich nicht geleugnet werden, dass in ausgesprochenen Fällen der Erkrankung schon die Untersuchung des frischen ungefärbten Blutes nicht nur die Diagnose der Leukaemie, sondern auch die der besonderen Art der Leukaemie ermöglicht. Der sehr Geübte ist durchaus im stande, die verschiedenen Granulationsformen auch im ungefärbten Blut von einander zu unterscheiden, nachdem die Färbungsmethoden uns ihre genaue Kenntnis verschafft haben. Aber gerade in den Fällen, welche der Diagnostik Schwierigkeiten bereiten und einer genaueren Analyse des Anteils der einzelnen weissen Blutkörperchen bedürfen, ist die Anwendung des Trockenpräparates und der Triacidfärbung oder einer gleichwertigen unerlässlich.

Es wäre nun, um das für die Diagnose Wichtige hier anzuführen, notwendig, das im allgemeinen Teile (S. 119) und in der speciellen Symptomatologie (S. 115) so ausführlich Besprochene noch einmal hier zu wiederholen. Es wird aber hinreichen, die für die praktische Diagnose wichtigsten Punkte hier kurz zusammenzustellen und bezüglich der eingehenden Begründung auf die erwähnten beiden Capitel zu verweisen.

Wir haben, unabhängig von sonstigen klinischen Befunden, eine Erkrankung als myeloïde Leukaemie zu bezeichnen, wenn

1. die granulierten mononucleären Leukocyten (Ehrlichs Myelocyten) einen erheblichen Anteil sämtlicher weisser Zellen ausmachen. Ihr Auftreten im Blut ist zwar immer etwas Anormales, aber selbst bei ziemlich hohen Procentsätzen erreichen sie in nicht leukaemischen Zuständen doch nur absolute Werte, welche weitab unter den niedrigsten bisher bei myeloïder Leukaemie beobachteten liegen. Um so grösser ist daher die diagnostische Bedeutung dieser Zellart, je grösser der Bruch W : R ist.

Digitized by Google

2. Die eosinophilen ein- und mehrkernigen Zellen müssen beträchtliche Vermehrung im Vergleiche zur Norm zeigen. Ihre Procentzahlen sind zwar oft nicht höher als die hochnormalen (3 bis 4%), aber im Cubikmillimeter des leukaemischen Blutes sind unvergleichlich mehr Zellen dieser Art als bei den höchsten bisher beobachteten Fällen reiner Eosinophilie.

3. Die Mastzellen müssen sich stets absolut in hohem Grade vermehrt finden.

4. Kernhaltige rote Blutkörperchen von vorwiegend normoblastischem Charakter müssen leicht zu finden sein.

Diese eben noch einmal kurz zusammengefassten qualitativen Veränderungen des morphologischen Blutes sind es, welche zur Diagnose der myeloïden Leukaemie führen. Aber es ist streng an der Forderung Ehrlichs festzuhalten, dass auch jedes dieser Merkmale deutlich vorhanden sein muss; und nicht jedes für sich, sondern nur in ihrer Gesamtheit führen und zwingen sie zur Diagnose der myeloïden Leukaemie.

Dagegen hat sich, wie aus den in der Symptomatologie gegebenen Daten hervorgeht, die einfache quantitative Betrachtung, die blosse Bestimmung des Zahlenverhältnisses von weissen zu den roten Blutkörperchen, welche früher ausschliesslich massgebend gewesen ist, nicht als zuverlässig erwiesen. Denn erstens kennen wir echte Fälle von Knochenmarkzellen-Leukaemie, in denen W:R einen sehr niedrigen Wert hat, z. B. 1:200 (v. Noorden), und zweitens kommen einfache neutrophile Hyperleukocytosen vor, bei denen W:R einen sehr grossen Bruch 1:50, 1:30, 1:25, 1:15 darstellt.

Ebenso hat die Verwertung rein klinischer Symptome für die Diagnose sich nicht als ausreichend erwiesen. Die Tumorbildung von Milz und Lymphdrüsen, die Schmerzempfindlichkeit der Knochen, Haemorrhagieen der verschiedensten Art sind zwar im hervorragendsten Masse geeignet, den Arzt auf die richtige Diagnose zu leiten, aber bewiesen kann sie mit ihrer Hilfe nicht werden. Ferner sei hier noch einmal an die mehrfach erwähnten Fälle erinnert, welche den charakteristischen Blutbefund darboten, ohne eines der genannten groben klinischen Merkmale zu besitzen.

Ebenso ist für die Unterscheidung von allen Zuständen, welche in ihren allgemeinen klinischen Erscheinungen Ähnlichkeiten mit der Leukaemie aufwiesen: schwere Anaemie, septische Processe, Intermittens etc. die Untersuchung des Blutes ausschlaggebend.

Mit besonderer Vorsicht ist allerdings der negative Ausfall der genauen Blutanalyse dann zu verwerten, wenn der Verdacht nicht abzuweisen ist, dass durch eine intercurrente Erkrankung, z. B. septischer

Digitized by Google

Art, eine vorhandene Leukaemie maskiert wird; denn wie der auf S. 137 beschriebene Fall beweist, kann das Bild der myeloïden Leukaemie dadurch völlig ausgelöscht werden. In weniger extrem liegenden Fällen bleiben noch immer eines oder mehrere der morphologischen Cardinalsymptome erkennbar und bestärken einen bestehenden Verdacht auf eine Myelaemie oder erwecken ihn; ihr sicherer Nachweis ist dann zuweilen erst nach Ablauf der betreffenden Complicationen zu führen.

g) Therapie.

Die Besprechung der Therapie der Knochenmarkzellen-Leukaemie ist leider nicht mehr als eine Aufzählung all' der Versuche, welche man zur Heilung dieser Krankheit gemacht hat, und welche man sämtlich hat fehlschlagen sehen. In dieser Beziehung besteht nicht der mindeste Unterschied zwischen der lymphatischen und der myeloïden Leukaemie, und es kann daher bezüglich dieses Punktes gänzlich auf den betreffenden Abschnitt bei der Lymphzellenleukaemie hingewiesen werden (s. S. 77).

In Anbetracht der viel grösseren Häufigkeit der Milzgeschwulst bei der myeloïden Leukaemie sei hier nur noch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die früher mehrfach zu Heilzwecken versuchte Splenectomie entschieden zu verwerfen ist. Infolge der gewöhnlich kolossalen Grösse des Tumors, sowie der durch die Blutbeschaffenheit sehr erhöhten Verblutungsgefahr hatte schon die Operation selbst in den meisten Fällen den Tod zur Folge. Wurde die Operation überstanden, so zeigte sich in keinem Falle auch nur der geringste günstige Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Auch alle unsere theoretischen Vorstellungen über die Bedeutung des Milztumors bei der myeloïden Leukaemie sind für uns Grund genug, die Splenectomie durchaus abzulehnen, und mit Recht führen neuere Autoren (F. Kraus, Braun u. a.) unter der Contraindication der Milzexstirpation die Leukaemieen an.

Einige Hoffnungen, einmal ein Heilverfahren für leukaemische Zustände zu finden, knüpfen sich an die Thatsache der Beeinflussung der Krankheit durch intercurrente Infectionen (s. S. 137). Das Bestreben muss darauf gerichtet sein, bestimmte Abschwächungen der Infectionen oder Intoxicationen zu finden, die ausreichend sind, den leukaemischen Process zum Stillstand zu bringen, ohne doch das Leben des Patienten zu gefährden. Die bisher in dieser Richtung angestellten Versuche sind leider ohne Resultat geblieben.

Digitized by Google

Litteratur.*)

Bloch und Hirschfeld, Zur Kenntnis der Veränderungen am Centralnervensystem bei der Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1900, Bd. 39.

Braun, Chirurgie der Blutgefässdrüsen. Stuttgart 1900 (Ebstein-Schwalbes Handbuch).

Cabot, Clinical examination of the blood. London, New-York 1900.

— Acute Leukaemia. Boston med. Journ. 1894, Bd. 131.

Dominici, Sur la transformation myeloïde. Compt. rend. de la soc. de biolog. 1900, Nr. 34 (und vorangehende Nummern).

Ebstein, Über die Beziehungen der sogenannten harnsauren Diathese zur Leukaemie. Virchows Archiv 1900, Bd. 154.

Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

v. Emden, Bijdragen tot de Kennis van het Blood. Leiden 1896.

Erben, Zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung lymphaemischen Blutes. Zeitschrift f. klin. Medicin 1900, Bd. 40.

Frese, Über schwere Anaemie bei metastatischer Knochencarcinose und über eine „myeloïde Umwandlung" der Milz. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 68, 1900.

Freudenstein, Über Fieber und fieberhafte Complicationen bei perniciöser Anaemie und Leukaemie. Inaug.-Dissertation, Berlin 1895.

v. Hayek, Über Fieber bei Leukaemie. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 20.

Hindenburg, Zur Kenntnis der Organveränderungen bei Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1895, Bd. 54.

Hirschlaff, Über Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1899, Bd. 62.

F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.

Köttnitz, Peptonurie bei einem Falle von lienaler Leukaemie. Berliner klin. Wochenschrift 1890.

Kraus und Chvostek, Über den Einfluss von Krankheiten, besonders von anaemischen Zuständen auf den respiratorischen Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 22.

E. Kraus, Ein durch eine intercurrente Infectionskrankheit als abgeheilt zu betrachtender Fall von medullärer lienaler Leukaemie. Beiträge zur inneren Medicin. Wien 1900.

F. Kraus, Krankheiten der sogenannten Blutdrüsen. Stuttgart 1900 (Ebstein-Schwalbes Handbuch).

Laache, Die Krankheiten des Blutes und der blutbereitenden Organe. Ebstein-Schwalbes Handbuch, Stuttgart 1900.

Lilienfeld, Haematologische Untersuchungen. Inaug.-Dissertation, Berlin 1893.

v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl., Jena 1896.

Litten, Behandlung der Bluterkrankungen und der haemorrhagischen Diathese. Penzoldt-Stintzings Handbuch der spec. Therapie, Jena 1895.

*) Vgl. die Anmerkung zum Litteratur-Verzeichnis in „Anaemie", Teil I.

Digitized by Google

Litten, Die Krankheiten der Milz. Dieses Handbuch, dieser Band, III. Teil.
— und Michaelis, Über die Granula der Leukocyten, ihre chemische Beschaffenheit und ihre Beziehungen zu den Löwit'schen Leukaemieparasiten. Medicin. Woche 1900, 2. August.
Löwit, Die Leukaemie als Protozoeninfection. Wiesbaden 1900.
— Weitere Beobachtungen über die Parasiten der Leukaemie. XVIII. Congr. f. innere Medicin 1900.
— Weitere Beobachtungen über die specifische Färbung der Haemamoeba leukaemiae magna. Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allgem. Pathologie XXVIII, 1900.
Magnus-Levy, Über den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukaemie. Virchows Archiv 1898, Bd. 152.
Matthes, Zur Chemie des leukaemischen Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 23, 24.
Milchner, Über die Emigration von Mastzellen bei myelogener Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1899, Bd. 37.
Minkowski, Über Leukaemie und Leukocytose. 17. Congr. f. innere Medicin 1899.
Mosler, Die Pathologie und Therapie der Leukaemie. Berlin 1872.
— Krankheiten der Milz. Ziemssens Handbuch, 2. Aufl., Bd. 8, S. 2.
— Zur Symptomatologie der myelogenen Leukaemie. Virchows Archiv 1873, Bd. 57.
E. Neumann, Die Charcot'schen Krystalle bei Leukaemie. Virchows Archiv 1889, Bd. 116.
— Über myelogene Leukaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 6, 7, 9, 10.
— Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Archiv f. Heilkunde 1869, Bd. 10.
— Ein Fall von Leukaemie mit Erkrankung des Knochenmarks. Archiv f. Heilkunde 1870, Bd. 11.
Nonne, Über Degenerationsherde in der weissen Substanz des Rückenmarks bei Leukaemie. Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1897, Bd. 10.
v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.
Obrastow, Zwei Fälle von acuter Leukaemie. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 50.
Pfeiffer, Über den Faserstoffgehalt des leukaemischen Blutes. Centralbl. f. innere Medicin 1898, Nr. 1.
P. F. Richter, Leukaemie und Erysipel. Charité-Annal. XXI, 1895.
Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892.
Rywosch und Berggrün, Über das Verhalten des leukaemischen Blutes bei Einleitung von Kohlensäure. Wiener med. Wochenschr. 1893, Nr. 50.
Schmidt-Rimpler, Die Erkrankungen des Auges im Zusammenhange mit anderen Krankheiten. Dieses Handbuch 1898, Bd. 21.
Schwabach, Über Erkrankungen des Gehörorgans bei Leukaemie. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde 1897, Bd. 31.
Stern, Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Jena 1900.
Sticker, Beitrag zur Pathologie und Therapie der Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 14.
Türk, Über die Haemamoeben Löwits im Blute Leukaemischer. XVIII. Congr. f. innere Medicin 1900.
Vehsemeyer, Die Behandlung der Leukaemie. Berlin 1894.
Virchow, Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt a. M. 1856.
Westphal, Über das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle beim Lebenden. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1891, Bd. 47.
v. d. Wey, Beiträge zur Kenntnis der Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 57.

Digitized by Google

III.

DIE HAEMOGLOBINAEMIE

(MIT AUSNAHME DER PAROXYSMALEN HAEMOGLOBINURIE)

VON

DR. A. LAZARUS.

Digitized by Google

Digitized by Google

Das Wort **Haemoglobinaemie** bezeichnet einen Zustand, bei welchem das Haemoglobin in der Blutflüssigkeit gelöst sich vorfindet. Wir können nicht mit völliger Sicherheit darüber aussagen, ob es eine physiologische Haemoglobinaemie gibt. Es findet sich nämlich ausnahmslos im Serum jeder den Blutgefässen entnommenen Blutprobe Haemoglobin (Hayem), wenn auch in der Regel nur in Spuren; ob aber der Farbstoff erst in vitro durch den Untergang einiger weniger roter Blutkörperchen frei wird, oder ob schon der flüssige Anteil des noch im Kreislaufe befindlichen Blutes diese geringen Mengen Haemoglobin enthält, sind wir nicht im stande zu entscheiden.

In der Regel versteht man denn auch unter Haemoglobinaemie einen pathologischen Zustand, welcher dadurch erkennbar wird, dass das Serum des aus der Ader entleerten Blutes einen beträchtlichen Haemoglobingehalt aufweist, selbstverständlich unter der Voraussetzung, dass die Blutgerinnung oder die Abscheidung des Serums in keiner Weise durch grobe mechanische oder andere physikalische, beziehungsweise chemische Einflüsse gestört worden ist. Aus solchem Verhalten des Serums schliesst man, dass ein Teil des Haemoglobins bereits innerhalb der Blutbahn im Plasma gelöst enthalten war.

Das Vorhandensein von Haemoglobin im Plasma des strömenden Blutes ist nur durch die Zerstörung von Erythrocyten innerhalb der Blutbahn („Haemocytolyse“) erklärlich; wenn die Verbindung von Stroma und Blutfarbstoff sich gelöst hat, verbleiben die beiden Bestandteile als „Schatten“, beziehungsweise als im Plasma gelöster Farbstoff in der Bahn, bis sich das Blut ihrer erledigt.

Bei einer Darstellung der Haemoglobinaemie drängen vor allem die Fragen auf Beantwortung: Welche Ursachen führen die Haemocytolyse herbei? Welche Wirkungen vermögen die beiden getrennten Bestandteile der Erythrocyten, insbesondere das freie Haemoglobin, auszuüben? Und schliesslich, welches sind die endgiltigen Schicksale der beiden Körper?

Es überschritte nun weit die diesem Handbuche obliegende Aufgabe, alle zur Blutkörperchenauflösung führenden Vorgänge zu besprechen; nur ein ganz geringer Bruchteil derselben beansprucht ein klinisches Interesse. In erster Reihe sollen deshalb nur diejenigen Erkrankungen, beziehungs-

Digitized by Google

weise Vergiftungen, unter deren Einfluss beim Menschen eine Haemoglobinaemie beobachtet worden ist, erwähnt werden, wobei wir von der Voraussetzung ausgehen, dass auch alle Arten von Haemoglobinurie, welche klinisch zur Beobachtung gekommen sind, hierher gehören; denn nach allgemeinen Anschauungen ist eine Haemoglobinurie ohne eine vorausgehende Haemoglobinaemie nicht denkbar.

Ferner sollen solche Vergiftungen hier mitangeführt werden, als deren Folge beim Menschen zwar schwere Erkrankung und Tod bekannt geworden ist, ohne dass eine Haemoglobinaemie bisher beobachtet werden konnte, bei denen aber der Tierversuch es wahrscheinlich macht, dass die Gefährlichkeit des betreffenden Stoffes zum Teil durch eine blutkörperchenzerstörende Eigenschaft bedingt ist. Überhaupt haben eine Reihe der wichtigsten Fragen bisher durch Beobachtungen am Menschen wegen Spärlichkeit oder ungenügender Verwertung des Materials ihre Erledigung noch nicht gefunden, und es wird deshalb vielfach notwendig sein, die Ergebnisse von Tierversuchen zur Erklärung mit heranzuziehen.

Zunächst sind es eine kleine Zahl von Vergiftungen, bei denen eine Haemoglobinaemie beobachtet worden ist. Die sie hervorrufenden Substanzen bezeichnet man deshalb als **„Blutgifte“** oder nach Ehrlichs Vorgang genauer als **„Blutkörperchengifte“.** Die zerstörende Wirkung aller dieser Stoffe besteht nach Ehrlich darin, dass sie zunächst das Stroma „Discoplasma“ angreifen, dessen Function es ist, nicht nur die Form der Blutscheibe zu fixieren, sondern auch den Austritt von Haemoglobin aus der Zelle und den Eintritt fremder Stoffe in den Zellleib zu verhindern. Erst wenn das Discoplasma functionsunfähig gemacht ist, ist das Haemoglobin den Einflüssen des Giftes, beziehungsweise der Blutflüssigkeit, ausgesetzt.

Diese schon vor langer Zeit von Ehrlich aufgestellte Hypothese hat eine glänzende Bestätigung in neueren Arbeiten Bordets erfahren. Bei der durch fremde Serumarten hervorgerufenen Haemolyse (s. unten) handelt es sich, wie Ehrlich und Morgenroth nachgewiesen hatten, um eine chemische Bindung zwischen bestimmten Gruppen des Serums und der Erythrocyten; aus Bordets Versuchen geht nun hervor, dass der bindende („verankernde“) Anteil der roten Blutkörperchen in ihrem Stroma enthalten ist.

Die in manchen Lehrbüchern noch geübte Einteilung der Blutgifte in solche, welche primär die Körperchen auflösen, und solche, welche erst zur Methaemoglobinbildung innerhalb der Erythrocyten und dann zu ihrem Zerfall führen, ist nicht ganz scharf innezuhalten, weil bei stärkeren Graden der Vergiftung die Unterschiede

Digitized by Google

sich gänzlich verwischen, übrigens auch für die schwächeren Grade die Urteile der verschiedenen Autoren oft von einander abweichen.

A. An die Spitze sei eine kleine Zahl von praktisch weniger bedeutsamen Giften gestellt, welche direct zur Haemocytolyse führen können, ohne das Haemoglobin noch zu modificieren.

1. Eine nach Kobert gar nicht seltene Vergiftung, deren Wesen in einer äusserst starken Auflösung der roten Blutkörperchen besteht, ist die mit dem Knollenblätterpilz, *Amanita phalloides.* Das hierbei wirksame Gift ist nach Kobert ein Toxalbumin, das Phallin, welches sowohl in frischen wie getrockneten Pilzen gefunden ist, und dessen blutauflösende Fähigkeiten im Experimente nachzuweisen sind.

2. Weniger heftig ist die zuweilen durch den Genuss der frischen Lorchel, *Helvella esculenta,* herbeigeführte Vergiftung. Boström und Ponfick haben experimentell diese Vergiftung studiert und als Haemoglobinaemie erkannt; beim vergifteten Menschen konnte sie allerdings bisher nicht constatiert werden. Nach Ponfick kommt es übrigens unter dem Einflusse dieses Giftes auch zur Methaemoglobinbildung.

3. Dem Pflanzenreiche entstammen ferner die sogenannten Saponinsubstanzen (Kobert). Das sind Glykoside, deren Namen daher rührt, dass sie in wässeriger Lösung stark schäumen; sie sind von kratzendem Geschmack, reizen die Schleimhäute heftig, erregen unter der Haut Entzündung und Eiterung, im unversehrten Darmcanal werden sie nicht resorbiert, wohl aber bei bestehendem Katarrh oder Ulceration der Schleimhaut. Eine praktische Wichtigkeit kommt aus dieser Reihe namentlich dem in der Kornrade, *Agrostemma Githago,* enthaltenen Sapotoxin, dem Githagin, zu.

4. Dem Tierreiche entstammen einige Gifte, deren blutkörperchenauflösende Fähigkeiten, wenigstens im Experiment, sichergestellt ist: *a)* das Gift des Wassersalamanders, *Triton cristatus, b)* einiger Schlangenarten, z. B. von *Naja tripudians* (Ragotzi).

5. Von anorganischen Giften ist in dieser Reihe zunächst der Arsenwasserstoff zu nennen, dessen blutzerstörende Wirkung häufig beim Menschen beobachtet und im Experiment studiert ist.

6. Auch unter der Einwirkung einiger anorganischer Säuren ist Blutkörperchenauflösung beobachtet worden, so der Schwefelsäure (Bamberger), der Salzsäure (Laache), der Chromsäure (Kobert).

B. Eine zweite Reihe von Giften, welche ebenfalls die Fähigkeit besitzen, rote Blutkörperchen aufzulösen, unterscheidet sich von den bisher aufgezählten dadurch, dass sie das Oxyhaemoglobin des normalen Blutes schon innerhalb der Erythrocyten in Methaemoglobin umwandeln können und erst weiterhin zur Zertrümmerung der Scheiben führen.

Digitized by Google

Hierher gehört:

1. die für die praktische Medicin nach vielen Richtungen sehr wichtige Vergiftung mit Kali chloricum. Dieses Gift führt die Bildung von Methaemoglobin in den roten Blutkörperchen herbei und im weiteren Verlaufe der Vergiftung zum stärksten Zellzerfall;

2. das Pyrogallol;

3. das Hydrazin und seine Derivate, besonders das Phenylhydrazin, bei welchem Lewin schon Methaemoglobinbildung selbst durch unbeabsichtigte Resorption von der Haut aus beobachtete; ferner das Acetyl-Phenylhydrazin oder Pyrodin; namentlich von letzterem sind häufige Vergiftungen unter schwerer Blutzerstörung beschrieben worden (Renvers);

4. das praktisch sehr wichtige Nitrobenzol oder Mirbanöl und das Phenylhydroxylamin (Hirsch und Edel), welches nach Lewin schneller und in kleineren Dosen als irgend ein anderes Blutgift die schweren Blutveränderungen hervorruft;

5. die besondere Aufmerksamkeit des Arztes beanspruchen das Anilin und seine vielfach in der Therapie verwandten Derivate: das Antifebrin oder Acetanilid, ferner das Phenacetin. In den Lehrbüchern der Toxikologie werden gerade in dieser Gruppe noch eine ganze Reihe anderer Körper erwähnt, bei welchen eine blutauflösende und methaemoglobinbildende Fähigkeit zwar nicht beim Menschen beobachtet, aber durch das Tierexperiment sichergestellt ist;

6. der Schwefelkohlenstoff bei der acuten Vergiftung (Kobert).

7. Nach den Mitteilungen von Plehn, R. Koch u. a. ist die bei tropischer Malaria häufig beobachtete Haemoglobinurie zuweilen eine Folge der Chinindarreichung. Eine genaue Feststellung des Modus, nach welchem das Chinin die Auflösung der roten Blutkörperchen bewirkt, ist meines Wissens noch nicht gegeben.

Zu diesen Vergiftungen im engeren Sinne kommen noch einige andere Momente für die Entstehung einer Haemoglobinaemie in Betracht:

1. einige schwere Fälle verschiedener Infectionskrankheiten sind beschrieben worden, bei welchen unzweifelhaft das Blut im Sinne einer Haemoglobinaemie verändert war. So beschreibt Heubner eine derartige Complication bei Scharlach; und es ist wohl kein Zweifel, dass diese mit den Beobachtungen von Grawitz und von Finkelstein gleichbedeutend ist, die bei acuter Streptococceninfection schwere Haemocytolyse beobachteten. Im Verlaufe eines Typhusrecidivs constatierten Immermann,[1] bei tropischer Malaria Kohlstock, Manson u. v. a. Haemoglobinurie.

[1] Bei Durchsicht der Krankengeschichte des betreffenden Falles drängt sich nach den neueren Erfahrungen sehr die Auffassung auf, dass die hier verabreichten grossen Chinindosen wohl für die Haemoglobinurie verantwortlich zu machen sind.

Digitized by Google

2. die Verbrennung, welche den Körper in so ausgedehntem Masse betrifft, dass sie zu allgemeinen Krankheitserscheinungen führt. Das gesamte klinische Bild, welches die Symptome hervorrufen, ist nach F. A. Hoffmann zum guten Teil durch die nachgewiesene Haemoglobinaemie und als deren Folgeerscheinung zu erklären;

3. bei Erkrankungen, welche mit Cholaemie einhergehen, ist Auflösung der roten Blutkörperchen in hohem Grade beobachtet worden (Stadelmann, Silbermann);

4. als Folge der Transfusion von Blut einer fremden Tierspecies, wie sie vorübergehend zu Heilzwecken empfohlen und geübt worden ist, hat man Auflösung von roten Blutkörperchen beobachtet und gerade deshalb diese Methode verlassen müssen, ja selbst auf die subcutane Injection von Blut einer fremden Tierart verzichtet. Dagegen hat gerade in neuerer Zeit das Tierexperiment die Vorgänge bei dieser Art von Haemolyse einem eingehenden Studium unterworfen und Ergebnisse von höchster allgemeiner biologischer Bedeutung gezeitigt, die vielleicht für die Auffassung der Haemoglobinaemie im allgemeinen, sowie mancher Formen von Anaemie von grösster Wichtigkeit werden können. Wie die Arbeiten von Ehrlich, Morgenroth, Buchner, Bordet u. a. zeigen, beruht die Auflösung der roten Blutkörperchen durch das Serum einer anderen Tierart auf einer chemischen Verbindung, die specifische im Serum vorhandene Körper („Lysine") mit bestimmten Seitenketten des Erythrocytenprotoplasmas eingehen, oder um den hierfür geltenden Terminus technicus zu gebrauchen, die Lysine des Serums werden von den empfänglichen Blutkörperchen „verankert", ein Vorgang, der die Zerstörung der betreffenden Erythrocyten bedeutet.

5. eines der Hauptsymptome ist die Haemoglobinaemie bei der noch sehr wenig aufgeklärten sogenannten Winkel'schen Krankheit der Neugeborenen;

6. schliesslich ist diejenige Krankheit zu erwähnen, bei welcher die Haemoglobinaemie das Wesentliche des Bildes ausmacht, und bei der alle Erscheinungen auf die Zerstörung der roten Blutkörperchen und das Freiwerden des Blutfarbstoffes zu beziehen sind: „die paroxysmale Haemoglobinurie", deren eingehende Schilderung für dieses Handbuch Senator in Band XIX durchgeführt hat.

Nachdem wir so in kurzem die zahlreichen und so sehr verschiedenartigen Ursachen kennen gelernt haben, welche beim Menschen eine Haemoglobinaemie zu erzeugen im stande sind, wenden wir uns zu der genaueren Betrachtung des Vorganges selbst. Dabei ist zu bemerken, dass die histologische Untersuchung des Blutes nur in seltenen Fällen eine genügende Ausbeute findet. Denn in leichteren Fällen sind die

Digitized by Google

morphologischen Veränderungen nur geringfügig und weichen schnell wieder normalen Verhältnissen; und bei schweren Vergiftungen erfolgt häufig schneller der Exitus letalis, ehe noch in grösserem Umfange die Erscheinungen der Zelldegeneration und -Regeneration sich ausbilden konnten. Aus den äusserst spärlichen Berichten der Autoren, welche die Gelegenheit wahrnahmen, sorgfältige mikroskopische Untersuchungen des menschlichen Blutes bei einer Haemoglobinaemie zu machen, ergiebt sich, dass der Vorgang der Trennung von Stroma und Haemoglobin auf zweierlei Weise vor sich gehen kann. Hierbei muss jedoch gleich erwähnt werden, dass bei manchen Vergiftungen nur die eine oder die andere Art, bei manchen aber beide nebeneinander vorkommen.

Die eine Art der Entstehung der Haemoglobinaemie ist charakterisiert durch die sogenannte „Schattenbildung", d. h. eine allmählich fortschreitende Auslaugung des Haemoglobins aus den Erythrocyten, welche, ohne ihre Umrisse zu verändern, schliesslich als schattenhafte Scheiben oder Ringe eben noch erkennbar bleiben.

Die andere Art zeichnet sich durch hochgradige Gestaltveränderung der in ihrem Haemoglobingehalt zunächst anscheinend unbeeinflussten roten Blutkörperchen aus. Es kommt durch Abschnürung zu den höchsten Graden der Poikilocytose, wie wir sie bei den schwersten Anaemieen kennen gelernt haben. Ein Unterschied der Poikilocytose, welche unter dem Einflusse von Blutgiften entsteht, und derjenigen, welche bei Anaemieen zur Beobachtung kommt, liegt nach einigen Autoren darin, dass die eigenartige Fähigkeit des Discoplasma, auch in den kleinsten Bruchstücken noch immer die Neigung zur Dellenbildung zu bewahren, unter der Giftwirkung verloren gegangen ist.

Neben diesen Gestaltveränderungen treten eigenartige Einlagerungen in den Blutscheiben auf, welche, zwar schon im frischen Blute durch stärkere Lichtbrechung erkennbar, durch geeignete Färbemittel vorzüglich dargestellt werden können. Ehrlich hat gezeigt, dass es sich hierbei um kleine rundliche, oft kernähnliche Körperchen handelt, welche mit besonderer Heftigkeit die das Haemoglobin in der Norm färbenden Farbstoffe an sich reissen und somit aus der weniger stark gefärbten Scheibe hell hervorleuchten; Ehrlich sieht deshalb in ihnen ein modificiertes Haemoglobin und bezeichnet sie als „haemoglobinaemische Innenkörper" (vgl. Abbildung 2, Tafel II). Heinz hat bei Experimenten mit Phenylhydrazin und seinen Derivaten diese Körperchen aus den roten Blutscheiben austreten, sowie in der Blutflüssigkeit, nur von wenig Protoplasma umgeben, umherschwimmen sehen.

In der einzelnen Scheibe sieht man einen solchen Innenkörper oder mehrere, die miteinander wieder zu grösseren confluieren können. Über das endgiltige Schicksal der Körperchen giebt der beobachtete Vorfall

Digitized by Google

der Auswanderung Aufschluss; der Rest der Scheibe blasst immer mehr ab oder zeigt sich im getrockneten Präparate als kaum noch färbbar und schliesslich eben noch als Schatten erkennbar.

Eine dritte Art der Wirkung einiger Gifte, besonders des Toluylendiamin, auf die roten Blutkörperchen ist häufig im Tierexperiment, allerdings bisher nicht beim Menschen beobachtet worden: der einfache Zerfall der roten Blutscheiben in viele kleine Fragmente ohne Übertritt des Haemoglobins in das Serum. Die Resultate dieser Tierversuche dürfen nicht ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen werden, denn die Versuche Stadelmanns weisen darauf hin, dass auch die verschiedenen Tierclassen, ja selbst verschiedene Individuen ein und derselben Classe sich in dieser Beziehung verschieden verhalten können.

Bei schweren Vergiftungen, die nicht einen ganz rapiden Verlauf nehmen, sondern wenigstens einige Tage andauern, treten noch eine Reihe anderer morphologischer Veränderungen auf, welche in eigentümlicher Weise das Ineinanderspielen von Degeneration und Regeneration der Blutzellen anzeigen (vgl. Abbildung 2, Tafel II). Als ein Zeichen einer compensatorischen Reaction des Knochenmarks auf den gesetzten schweren Blutverlust treten zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen in die Bahn, anfangs nur Normoblasten, nach mehreren Tagen, allmählich die erstere Art sogar überwiegend, Megaloblasten, und mit diesen zusammen werden auch die grossen Formen kernloser roter Blutscheiben im Präparate sichtbar. Ehlich und Lindenthal sahen z. B. in einem erst nach 17 Tagen tödlich endenden Falle von Nitrobenzolvergiftung eine solche Anhäufung kernhaltiger roter Blutkörperchen, dass ihr Verhältnis zu den kernlosen zeitweilig die enorme Zahl von 1 : 56 erreichte. Hierbei sind auch eine grosse Menge von Zellen mit Kernteilungsfiguren in allen Stadien mitgezählt. Die meisten von ihnen schienen allerdings einem degenerativen Process bereits verfallen, ehe sie noch den normalen Entwicklungsgang zu kernlosen functionierenden Erythrocyten durchgemacht haben. Diese Art der Neubildung des Blutes durch den Eintritt von Megaloblasten und unreifen, noch in frühem Stadium der Entwicklung befindlichen Zellen haben wir schon an anderen Stellen mehrfach als eine für den Organismus wenig zweckdienliche bezeichnet; dem entspricht denn auch im hier citierten Falle der letale Ausgang. Zu erwähnen ist ferner das bei längerer Dauer der Vergiftung immer zahlreichere Auftreten von Zellen mit polychromatophiler Degeneration.

Als ein Zeichen erhöhter Thätigkeit des Knochenmarks ist wohl auch die in vielen Fällen von Haemoglobinaemie frühzeitig auftretende neutrophile Hyperleukocytose zu betrachten. Allerdings ist aus den bisherigen Krankheitsberichten eine Gesetzmässigkeit des Verhaltens der weissen Blutkörperchen noch nicht abzuleiten; so beobachtete Jakob in zwei tötlich verlaufenden, einander äusserst ähnlichen Fällen von Kali

Digitized by Google

chloricum-Vergiftung das eine Mal eine hochgradige polynucleäre neutrophile Hyperleukocytose, während in dem anderen Falle nur eine mässige Vermehrung derselben Zellart vorübergehend eintrat. Zudem war in den einzelnen Stadien der Vergiftung der Blutbefund ein sehr wechselnder. Unter welchen besonderen Einflüssen also in diesen Zuständen die Leukocyten stehen, muss Gegenstand weiterer besonderer Untersuchungen sein.

Sehr bemerkenswert sind die bei zahlreichen schweren Vergiftungen beobachteten polynucleären Leukocyten, welche Trümmer von roten Blutscheiben in sich aufgenommen haben („globulifere Zellen").

Auf eine Alteration der Substanz der weissen Zellen unter dem Einflusse des die Haemoglobinaemie erzeugenden Giftes oder des Haemoglobins selbst weisen erstens directe Veränderungen im Protoplasma hin, wie die Auffaserung der Lymphocyten (Krönig), ferner aber das auffallend starke Vorhandensein freier Granulationen (Jakob).

Hervorzuheben ist, dass die Erythrocyten nur zu einem Teile der Zerstörung anheimfallen, und dass je nach der Stärke und Dosis des Giftes eine grössere Zahl von Erythrocyten resistent genug ist, um völlig normale Gestalt und Färbbarkeit sich zu bewahren (vgl. Anaemie I, S. 32). In exacter Weise konnte Madsen in seinen Untersuchungen über Tetanolysin nachweisen, dass in einer Blutprobe die roten Blutkörperchen in ihrer Resistenz sich derart von einander unterscheiden, dass eine ganze Scala der Widerstandsfähigkeit sich demonstrieren liess. Die empfindlichsten Elemente wurden schon durch ganz geringe Mengen des Giftes zerstört; je grössere Giftmengen angewandt wurden, desto resistentere Blutkörperchen kamen zur Lösung, und schliesslich gab es eine Giftdosis, welcher auch die allerresistentesten Zellen nicht mehr widerstanden.

Dabei ist noch bemerkenswert, dass die Ermittlung, welche an einer Blutart über die Resistenz gegenüber einem bestimmten Gift erhoben worden sind, nicht auch für alle anderen blutzerstörenden Gifte gelten; sondern es kann z. B., wie Madsen zeigte, ein gegenüber dem Tetanolysin überempfindliches Blut eine sehr geringe Empfindlichkeit anderen Blutgiften gegenüber besitzen.

Die Blutplättchen sind in dem mit Zerfall der Erythrocyten einhergehenden Fällen mehr weniger stark vermehrt; in einigen Fällen findet sich aber die ausdrückliche Angabe, dass sie vollständig vermisst wurden.

Von weiteren Veränderungen der Qualität des Blutes unter dem Einflusse der Haemoglobinaemie hebt Kobert noch die Herabsetzung der Alcalescenz des Blutes hervor; und im Zusammenhange sei hier die weiter unten zu besprechende starke Erhöhung der Gerinnbarkeit vermerkt.

Digitized by Google

Ebenso wie die Haemoglobinaemie selbst sind in den meisten Fällen die sie begleitenden morphologischen Veränderungen schnell vorübergehend. Sehr bald findet man wieder einen Blutbefund, der nur wenig von der Norm abweicht oder aber entsprechend dem Grade der stattgehabten Haemocytolyse lediglich eine mehr weniger ausgebildete Anaemie darbietet.

Nachdem wir nun die tiefgreifenden Veränderungen des Blutgewebes kennen gelernt haben, von welchen das Vorhandensein des freien Haemoglobins im Plasma begleitet ist, müssen wir uns über die Folgen zu unterrichten suchen, welche diese Zustände im übrigen für den menschlichen Organismus haben. Was wir darüber wissen, verdanken wir nur zum geringsten Teile den doch immerhin seltenen und häufig nicht gut ausnutzbaren klinischen Beobachtungen, vielmehr zumeist dem Tierexperimente.

Das strömende Blut zeichnet sich bekanntlich durch eine ganz ausserordentliche Fähigkeit aus, sich aller ihm fremden Elemente — seien sie geformt oder gelöst — mit grösster Schnelligkeit zu entledigen. Wohl in keinem anderen Zustande tritt dieses Bestreben mit solcher Schärfe zu Tage und bewährt sich diese Fähigkeit so als bei der Haemoglobinaemie. Selbst in schwereren Graden dieses Zustandes geschieht diese „Selbstreinigung" des Blutes so schnell, dass die eigentliche Haemoglobinaemie schon völlig verschwunden ist, wenn die ersten Folgeerscheinungen des Processes zur Beobachtung kommen. Daher rührt es, dass in vielen Fällen von paroxysmaler Haemoglobinurie die vorangegangene Haemoglobinaemie nie gesehen wird; denn wenn der Arzt, durch den pathologischen Urinbefund aufmerksam gemacht, das Blut untersucht, zeigt dasselbe bereits wieder in allen seinen Eigenschaften normales Verhalten.

Welches ist nun aber das Schicksal der zerstörten Blutkörperchen und des im Serum gelösten Haemoglobins, nachdem sie als wahre Fremdkörper vom Blut so schnell eliminiert worden sind?

Ponfick hat zuerst nachgewiesen, dass die Trümmer der Erythrocyten mit dem Blutstrom in die Milz gelangen, hier besonders in den Pulpazellen abgelagert werden und Veranlassung zu der Entstehung eines mehr weniger grossen Milztumors geben („spodogener Milztumor"). Ausser diesem Organ nehmen auch noch das Knochenmark, die Leber, sowie die Lymphdrüsen die Zerfallskörperchen der roten Blutscheiben auf (Quincke). Die an diesen Stätten des physiologischen Blutaufbaues, beziehungsweise -Abbaues deponierten Blutkörperchenstromata und Fragmente führen zur Anschwellung dieser Organe, erzeugen aber sonst keine irgendwie bedrohlich erscheinenden Krankheitssymptome. Im Gegen-

Digitized by Google

teil lässt sich annehmen, dass eine nach völligem Ablauf der Haemoglobinaemie einsetzende Blutregeneration das Material zur Neubildung diesen Depots entnimmt.

Ein Teil der geformten Zerfallsproducte gelangt aber mit dem Blutstrom in die Nieren und kann hier wohl durch Verstopfung der Canäle zu den schweren Störungen der Urinabscheidung bis zur völligen Anurie beitragen. Ein Urteil gerade hierüber ist sehr schwierig, weil ja die Wirkung der Stromata ohne die des Haemoglobins nicht einer so exacten experimentellen Prüfung unterzogen werden kann wie umgekehrt die Wirkung des Haemoglobins ohne die des Stroma.

Das Schicksal des im Serum gelösten Haemoglobins ist ein ganz ähnliches, aber die Wirkung, welche es hervorzurufen vermag, hat man viel schärfer zu erkennen vermocht. Am reinsten treten dieselben natürlich in den Versuchen zu Tage, in welchen die Haemoglobinaemie nicht durch eines der Blutgifte erzeugt wurde, sondern in welchen Lösungen von reinstem krystallischen Haemoglobin injiciert worden sind. Es zeigte sich nun bei allen Versuchen übereinstimmend, dass eine gewisse Menge freien Haemoglobins in den Kreislauf gebracht werden kann, ohne dass irgendwelche nachteilige Folgen für das Versuchstier daraus offenbar werden. Nach sehr kurzer Zeit erweist sich in solchen Versuchen das Blutserum völlig frei von Haemoglobin. Über den Verbleib des injicierten Stoffes giebt die mikroskopische Untersuchung Auskunft, die darüber belehrt, dass ein beträchtlicher Anteil des Haemoglobins von der Leber direct zu Bilirubin umgewandelt wird (Stadelmann), dass ferner die Milz, das Knochenmark und auch die Nierenrinde (Quincke, Schurig) als Ablagerungsstätten des Blutfarbstoffes dienen; hier bleibt derselbe als eine mikroskopisch nachweisbare Eisenverbindung liegen, um wohl allmählich entweder gänzlich ausgeschieden oder zu neuem Aufbau von Haemoglobin verwendet zu werden.

Diejenige Dosis von Haemoglobin, welche einem Tiere injiciert werden kann, ohne dass es zu krankhaften Störungen kommt, wird von den verschiedenen Autoren sehr verschieden angegeben. Diese Differenzen sind anscheinend begründet durch die verschiedene Applicationsweise des Blutfarbstoffes, durch die verschiedene Beschaffenheit desselben, sowie durch die verschiedene Toleranz der geprüften Tierart. Ponfick, welcher lackfarbenes Blut Hunden intravenös und subcutan injicierte, giebt an, dass in diesem Sinne nur die Injection von einem Sechzigstel der Gesamtsumme des Körperhaemoglobins indifferent ist; Stadelmann und seine Schüler, welche subcutan und interperitoneal eine Lösung von reinem Pferdehaemoglobin dem Versuchshunde beibrachten, fanden dagegen die Grenzziffer 1 : 34 bis 1 : 23; noch viel grössere Zahlen erhielt

Digitized by Google

Schurig, der ohne Gefährdung des Versuchstieres beim Kaninchen so viel Pferdehaemoglobin subcutan injicierte, dass es ein Viertel des gesamten Körperhaemoglobins ausmachte.

Erst wenn die genannten Zahlen überschritten wurden, zeigte sich die Leber nicht mehr im stande, den Überschuss von Haemoglobin in physiologischer Weise zu verarbeiten, und auch die Aufnahmefähigkeit von Milz und Knochenmark war erschöpft. Die erste Folge war nun, dass der Blutfarbstoff unverändert in die Galle übertrat (Haemoglobinocholie), und die zweite, viel verhängnisvollere, dass der Körper sich des Haemoglobins durch die Nieren zu entledigen suchte. Benczúr zeigte zuerst, dass die Reizwirkung des Haemoglobins auf die Nieren sich zunächst in einer einfachen Albuminurie äussern kann; zumeist aber kommt es ohne diese Vorboten zur Haemoglobinurie, also einem Zustande, in welchem unverändertes Haemoglobin, beziehungsweise Methaemoglobin im Urin gelöst sich vorfindet.

Die Anforderung an die Niere, das unveränderte Haemoglobin passieren zu lassen, ruft einen heftigen Reizzustand dieses Organs hervor, der noch dadurch gesteigert wird, dass das Haemoglobin innerhalb der tubuli contorti zur Gerinnung gelangt und sie verstopft. In leichteren Graden werden die Gerinnsel noch durch die Drucksteigerung in den Malpighi'schen Kapseln ausgestossen und finden sich als Haemoglobincylinder im Harn; bei einem grossen Überschuss des Haemoglobin kann aber die Verlegung der Harncanälchen eine so hochgradige sein, dass es zur völligen Anurie kommt.

In den schweren Fällen von Haemoglobinurie kommt es fast stets zu einem oft äusserst hochgradigen Icterus, über dessen Entstehung die Meinungen lange sehr geteilt waren. Nach Stadelmanns ausgedehnten Untersuchungen hierüber ist die Anschauung wohl allgemein geltend geworden, dass dieser Icterus als ein Resorptionsicterus aufzufassen ist. Stadelmann erklärt ihn, von etwaigen specifischen Wirkungen des einen oder anderen Giftes auf die Leberzellen selbst abgesehen, durch die ausserordentlich erhöhte Vermehrung des Gallenfarbstoffes; da mit dieser nicht gleichzeitig eine Vermehrung der anderen Bestandtheile der Galle einhergeht, also keine wahre Polycholie entsteht, so wird jetzt eine viel concentriertere Galle abgesondert (Pleiochromie), deren grössere Zähigkeit ihrem Abfluss durch den Ductus choledochus wenig günstig ist. Vergegenwärtigen wir uns noch nach dem Angeführten die Entstehung des Icterus bei der Haemoglobinaemie, so ist es klar, dass ein gewisser Parallelismus zwischen diesen beiden Vorgängen bestehen muss; ein schwerer Icterus wird auch bei letzterem Zustande hervorgerufen, wenn die Leber übermässig grosse Mengen von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff überzuführen hat.

Digitized by Google

Zu weiteren Complicationen führt die Haemoglobinurie dadurch, dass — wie schon oben erwähnt — auch die weissen Blutkörperchen zerstört werden, so dass kleine Trümmer von ihnen im Kreislaufe sich zeigen. Diese Zerfallskörperchen geben den Anlass zum Auftreten des Fibrinfermentes und Erhöhung der Gerinnbarkeit des Blutes. Die Folge davon sind natürlich ausgedehnte Thrombosen, Embolieen und deren weitere Complicationen (A. Schmidt, Silbermann).

Es ist übrigens vielfach in Zweifel gezogen worden, ob das reine Haemoglobin als solches, wenn es frei im Plasma circuliert, im stande ist, diese letzte Reihe von Kreislaufstörungen zu bewirken; im Experimente wenigstens ist nachgewiesen (Schurig), dass ein sehr hoher Grad von Haemoglobinaemie mit den schwersten Folgeerscheinungen, Haemoglobinurie, Haematurie und Anurie sich erzeugen lässt, ohne dass dabei intravasculäre Gerinnungen auftreten. Es ist also wohl möglich, dass hierbei erst noch andere Einflüsse, z. B. septische Vorgänge, mitwirken müssen.

Der massenhafte Untergang der Sauerstoffträger des Organismus und der Verlust an Haemoglobin muss naturgemäss an und für sich zu erheblichen Störungen im Gaswechsel und damit in der Leistungsfähigkeit aller Organe führen, wie wir sie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie am reinsten antreffen.

Einem wichtigen Punkte hat in einer neueren Monographie „Über experimentelle Blutgiftanämieen“ Tallqvist seine ganz besondere Aufmerksamkeit zugewendet: nämlich dem Verlaufe der **Regeneration** des Blutes nach schweren Blutzerstörungen. Er konnte vor allem zeigen, dass bei der Wiederherstellung die Deponierung der Zerfallsproducte in den Organen von grösster Wichtigkeit ist. Der grössere Vorrat von Eisen dient dazu, einen schnellen Wiederaufbau des Haemoglobins und der Blutkörperchen zu ermöglichen. In den Fällen von Haemoglobinaemie aber, in welchen der Körper durch eine begleitende Haemoglobinurie einen erheblichen Teil des wertvollen Materials verloren hat, vollzieht sich auch die Regeneration ganz bedeutend langsamer, so dass man in diesen Fällen die Blutkörperchenzahlen schneller als den Haemoglobingehalt zu normalen Werten zurückkehren sieht.

Der vorangehende Abschnitt „Haemoglobinaemie“ hatte die Aufgabe zu erfüllen, im Anschluss an die Capitel von der Anaemie und von der Leukaemie die Darstellung der Pathologie des Blutes für dieses Handbuch zu vervollständigen.

Digitized by Google

Aus dem beigebrachten Material geht hervor, dass es nicht möglich ist, — von der paroxysmalen Haemoglobinurie abgesehen — ein klinisches Bild der Haemoglobinaemie als einer Krankheit sui generis zu geben. Wir sehen in ihr vielmehr ein Symptom, das unter den verschiedenartigsten Umständen auftreten, dementsprechend aber auch äusserst verschiedene Züge aufweisen kann. So sind denn auch die speciellen Eigentümlichkeiten des Verlaufes der Haemoglobinaemie, ihre Prognose und Therapie unter allgemeine Gesichtspunkte vorläufig nicht zu fassen, sondern ihre Erörterung ist eine Aufgabe der speciellen Toxicologie, der Lehre von den Infectionskrankheiten u. s. w. Je nach der Ursache und der Stärke ihrer Wirkung schwankt die Prognose, und ebenso muss die Therapie je nach der Art der Vergiftung oder des Grundleidens die verschiedensten Wege einschlagen.

Digitized by Google

Digitized by Google

Litteratur.

Bamberger, Über Albuminurie nach Schwefelsäurevergiftung. Wiener Medicinal-Halle 1864, Nr. 2930.

Benczúr, citiert nach Stadelmann u. A.

Bordet, Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Annal. de l'Inst. Pasteur 1900, Nr. 5.

Bostroem, Über die Intoxicationen durch die essbare Lorchel. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1882, Bd. 32.

Ehlich und Lindenthal, Eigentümlicher Blutbefund bei einem Falle von protrahierter Nitrobenzolvergiftung. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 30.

Ehrlich, Über paroxysmale Haemoglobinurie. Verein f. innere Medicin 1881, 21. März.

— Über die Functionen des Discoplasmas. Charité-Annalen 1885, Bd. 10.

— und Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1.

— — Über Haemolysine. Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 22.

Finkelstein, Ein Fall von haemorrhagischer Diathese bei einem Neugeborenen. Charité-Annalen, Bd. 22.

E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.

G. Hayem, Du sang. Paris 1889.

Heinz, Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen durch Gifte. Virchows Archiv 1890, Bd. 122.

Heubner, Ein Fall von Haemoglobinurie bei Scharlach. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1879, Bd. 23.

Hirsch und Edel, Über eine Phenylhydroxylamin-Vergiftung beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 41.

F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.

P. Jacob, Über einen tödlich verlaufenden Fall von Kali chloricum-Vergiftung. Berliner klin. Wochenschr. 1897, Nr. 27.

— Über einen zweiten letal verlaufenden Fall von Kali chloricum-Vergiftung. Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 23.

Immermann, Ein Fall von haematogenem Icterus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1874, Bd. 12.

Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893.

Kohlstock, Ein Fall von tropischer biliöser Malaria-Erkrankung mit Haemoglobinurie. Berliner klin. Wochenschr. 1892.

L. Lewin, Lehrbuch der Toxicologie. Wien und Leipzig 1897.

— Die Wirkungen des Phenylhydroxylamins. Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1895, B. 35.

Digitized by Google

Madsen, Über Tetanolysin. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh., Bd. XXXII, 1899.
Manson, Tropical Diseases. London 1898.
Plehn, Über das Schwarzwasserfieber an der afrikanischen Küste. Verhandl. d. Berliner med. Gesellsch. 1895.
Ponfick, Über die Gemeingefährlichkeit der essbaren Lorchel. Virchows Archiv 1882, Bd. 88.
— Über Haemoglobinaemie und ihre Folgen. 11. Congress für innere Medicin 1883.
Quincke, Über Eisentherapie. Volkmanns klin. Vorträge 1893, Nr. 129.
Ragotzi, Über die Wirkung des Giftes der Naja tripudians. Virchows Archiv 1890, Bd. 122.
Renvers, Über Pyrodin. Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 47.
Schurig, Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1898, Bd. 41.
Silbermann, Zur Pathogenese der essentiellen Anaemieen. Berliner klin. Wochenschr. 1886, Nr. 291.
Stadelmann, Der Icterus und seine verschiedenen Formen. (Litteratur!) Stuttgart 1891.
Tallqvist, Über experimentelle Blutgiftanaemieen. Helsingfors-Berlin 1899.

Digitized by Google

IV.

SCHLUSSBETRACHTUNGEN

VON

GEH. MED.-R. PROF. DR. P. EHRLICH.

Digitized by Google

Digitized by Google

In dem längeren Zwischenraume, der aus äusseren Gründen zwischen der ersten Lieferung und dem Erscheinen des Schlussbandes dieses Werkes verstrichen ist, haben die Ansichten, die ich im Vereine mit Lazarus in dem allgemeinen Teile meines Buches vertreten habe, zu unserer Freude eine fast allseitige Beistimmung gefunden. Ich darf wohl sagen, dass die principielle Scheidung der zwei leukocytenbildenden Gewebstypen: des Myeloid- und des lymphatischen Gewebes, worin ich das Facit meiner langjährigen Studien sehe, gerade in den letzten Jahren die moderne Blutforschung beherrscht hat.

Die nächste Consequenz dieser Anschauung war die Scheidung zweier Formen der Leukocytose — der activen, durch Einwanderung der verschiedenen Formen der polynucleären Leukocyten ausgezeichneten, und der passiven, durch Ausschwemmung von Lymphocyten bedingten. Eine weitere Folgerung dieser Anschauung war die, dass jede Form der activen Leukocytose einer analogen Form der Entzündung entsprechen müsste, da jede Zelle, die chemotaktisch in das Gefässsystem einwandern kann, aus gleichem Grunde die Gefässbahn verlassen kann und dem Orte, von welchem die chemotaktische Wirkung ausgeht, zustreben muss. Mit Hülfe dieses Princips haben wir die myeloide Leukaemie trotz ihres Reichtums an mononucleären Elementen der activen Leukocytose zugerechnet — eine Anschauung, die bald durch die schönen Untersuchungen von Milchner und Strauss ihre volle Bestätigung fand.

Wenn wir die Lymphocyten mit den verschiedenen Typen der polynucleären Zellen vergleichen, so sind sie, von den rein morphologischen Kriterien abgesehen, hauptsächlich durch den Mangel wichtiger biologischer Eigenschaften charakterisiert. Ich erwähne hier nur den Mangel der specifischen Granulationen, das Fehlen lebhafter Eigenbewegung und die hiedurch bedingte Unfähigkeit zur Emigration, ferner das von Denys betonte Fehlen bactericider und phagocytärer Eigenschaften, die Abwesenheit peptischer und oxydativer Fermente etc. Es sind dies alles Momente, die in beredter Weise dafür sprechen, dass die biologische Bedeutung des Myeloidgewebes eine weit höhere ist als die des lymphatischen Apparates. Das Knochenmark ist einerseits die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen, andererseits der Ort, an welchem sich aus den mononucleären Jugendformen die verschiedenen Typen der polynucleären

Digitized by Google

Leukocyten allmählich entwickeln; diese erhalten im Verlaufe ihrer Reifung die erhöhte Beweglichkeit, welche sie befähigt, auf jeden chemotaktischen Reiz hin in die Blutbahn einzuwandern. So erfüllt das Knochenmark neben der haemopoetischen Function noch die wichtige Aufgabe eines Schutzorganes, von dem aus bestimmte Schädlichkeiten prompt bekämpft werden können.

Besonders bedeutungsvoll für die Mannigfaltigkeit dieser Functionen sind die anatomisch-histologischen Veränderungen, die das Knochenmark bei allgemeinen Krankheiten erleidet, und die von Muir und Dominici, besonders aber von Roger, studiert worden sind. Es geht aus diesen Studien hervor, dass anaemisierende Einflüsse zunächst eine einseitige Vermehrung der Jugendformen der Erythroblasten, insbesondere der Normoblasten, bedingen (Reaction normoblastique), Infectionen der verschiedensten Art, die mit der banalen neutrophilen Leukocytose verlaufen, bedingen eine Zunahme der mononucleären neutrophilen Zellen (Reaction neutrophile), welcher schliesslich die unter entsprechenden Bedingungen entstehende eosinophile Reaction entspricht.

In seiner Arbeit[1]) äussert sich Roger folgendermaassen: „Mais il n'y a pas, dans ces cas, de lésion, d'altération du tissu. On surprend la moëlle en pleine activité. Les changements sont simplement dus à ce que l'on examine le tissue à des stades différents de sa fonction." Es führt also diese Betrachtung zur Überzeugung, dass das Myeloidgewebe nicht einfacher Natur ist, sondern dass es sich aus verschiedenen Zelltypen aufbaut, deren jede eine eigenartige Bedeutung und selbständige Function besitzt.

Für eine originäre Verschiedenheit der neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen sprechen auch noch andere Momente, die sich aus der vergleichenden Anatomie, Morphologie und der so differenten chemotaktischen Reizbarkeit ergeben.

Ebenso wie wir annehmen müssen, dass — um die Niere als Beispiel zu wählen — die Zellen der gewundenen Harncanälchen von denen der geraden entwicklungsgeschichtlich, anatomisch und functionell geschieden sind, ebenso müssen wir annehmen, dass das Myeloidgewebe in verschiedene, von einander unabhängige Functionscentren zerlegt werden muss. Die erythroblastische, die neutrophile, die eosinophile Function stellen jede für sich etwas Abgerundetes dar und verlangen daher selbständige Substrate. Ich darf vielleicht an eine von Leichtenstern erhobene Beobachtung erinnern. Derselbe fand, dass bei einem Patienten, der lange Zeit an einer hochgradigen, auf Anchylostomen beruhenden

[1]) La Moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. H. Roger et O. Josué. L'oeuvre Médico-Chirurgical. Paris 1899.

Digitized by Google

Anaemie erkrankt war, eine starke Eosinophilie sich entwickelt hatte. Die Eosinophilie (12%) blieb trotz vollkommen gelungener Abtreibung des Parasiten noch lange Zeit bestehen. Offenbar hatte sich unter den lang andauernden Reizen eine Hypertrophie des eosinophilen Apparates entwickelt, der auch nach Entfernung der Noxe noch bestehen blieb und sich in der andauernden Eosinophilie bemerkbar machte.

Eine andere wichtige Thatsache betrifft das Vorkommen von Myeloidgewebe ausserhalb des Knochensystems. Ich habe zuerst darauf aufmerksam gemacht — und diese Thatsache ist seither allseitig bestätigt worden —, dass sich bei myelogener Leukaemie das Myeloidgewebe in grösster Menge auch in Milz- und Lymphdrüsen vorfindet. Dominici hat nun den Nachweis erbracht, dass sich bei gewissen Tieren, willkürlich unter dem Einflusse von verschiedenen Krankheiten, sehr leicht eine ausgesprochene myeloide Umwandlung der Milz erzeugen lässt, die durch den Nachweis von kernhaltigen roten Blutkörperchen, mononucleären und pseudoeosinophilen Zellen gekennzeichnet ist. Allerdings habe ich schon im Jahre 1884 darauf hingewiesen, dass es gerade für die Milz ausserordentlich misslich ist, die an einer Tierspecies gewonnenen Resultate ohne weiteres zu verallgemeinern. Für den Menschen habe ich auf Grund meiner damaligen Untersuchungen — insbesondere wegen des Fehlens der kernhaltigen roten Blutkörperchen in der Milz bei schweren Fällen von Anaemie — die haematopoetische Rolle dieses Organes gering veranschlagt und möchte an dieser Ansicht auch heute noch festhalten. Dass aber auch beim Menschen ausnahmsweise sich eine vicariierende myeloide Umwandlung der Milz etablieren kann, beweist eine Beobachtung von Frese, welcher bei einem Falle von metastatischer Knochencarcinose diese metaplastische Umwandlung constatierte.

Die Lehre von den Veränderungen des Blutes, soweit sie auf morphologischen Studien, besonders unter Anwendung der Farbenanalyse, beruht, gehört zu den am meisten geklärten Capiteln der gesamten Pathologie und scheint vorläufig zu einem gewissen Abschlusse gelangt zu sein, so dass eigentlich nur noch wenige Punkte der Aufklärung bedürftig sind.

Meine eigenen Untersuchungen der letzten Jahre haben mich aber zu der Überzeugung geführt, dass mit diesen vorwiegend morphologischen Feststellungen eben nur ein Teil, und vielleicht nur ein kleiner Teil, unserer Kenntnis vom Blute gewonnen ist, und dass sich für die Zukunft neue und umfangreiche Gebiete eröffnen, die uns einen erschöpfenden Einblick in die Physiologie und Pathologie des Blutes und der blutbildenden Organe ermöglichen werden.

Man kann im Zweifel sein, ob die Behandlung derartiger eben neu eröffneter Gebiete in den Rahmen einer kurzen compendiösen Darstellung

Digitized by Google

gehört, aber ein Werk, das wie dieses den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft mit möglichster Vollständigkeit repräsentieren soll, muss wenigstens auf neue Strömungen hinweisen, denen vielleicht schon in naher Zukunft eine massgebende Bedeutung zukommen dürfte.

Vorbemerkungen aus der Immunitätslehre.

Die neuen Grundanschauungen, von denen nach meiner Ansicht eine dauernde und fruchtbringende Beeinflussung der meisten biologischen Disciplinen und in besonderem Masse der Haematologie ausgehen wird, sind auf einem Gebiete gewonnen worden, das zunächst dem hier behandelten Gegenstande ziemlich fernliegend erscheinen muss, auf dem Gebiete der **Immunität.**

Ein kurzer Excurs in die Immunitätslehre wird zum Verständnis der folgenden Auseinandersetzung nicht zu entbehren sein.

Durch Behrings Entdeckung der Antitoxine hat das Studium der Toxine eine ausserordentliche praktische Bedeutung und grosses theoretisches Interesse gewonnen. Ein möglichst erschöpfendes Studium der Toxine und Antitoxine bildet auch heute noch die Grundlage der gesamten Immunitätslehre. Für den Fortschritt unserer Erkenntnis waren folgende Momente[1]) besonders fruchtbringend:

I. Die Erforschung der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin nach allgemein physikalischen und chemischen Principien. Reagensglasversuche (partielle Sättigung).

II. Die Ausdehnung der stereochemischen Betrachtungsweise, wie sie von E. Fischer bereits für die Fermente angewandt war, auf die Toxine.

III. Das Studium der Verteilungsgesetze, welchen fremde, insbesondere toxische Substanzen im Organismus unterliegen, und die Erforschung der besonderen chemischen und physikalischen Beziehungen dieser Substanzen zu den Geweben.

Es ergaben sich hieraus folgende Anschauungen:

1. Die Toxine sind äusserst labile Substanzen, die als Secretionsproducte pflanzlichen oder auch tierischen Ursprunges auftreten.

2. Eine chemische Charakteristik sämmtlicher oder auch einzelner Toxine ist vorläufig unmöglich, da ihrer Reindarstellung in ausreichender Menge vor allem die leichte Zersetzlichkeit im Wege steht und die

[1]) Cf. Ehrlich, Wertbestimmung des Diphtherieheilserum und deren theoretische Grundlagen. Fischer, Jena 1897, und Constitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 38.

Digitized by Google

Trennung von gewissen den Toxinen chemisch sehr nahestehenden Modificationen (Toxoiden) kaum durchzuführen sein dürfte.

3. Die einzigen Kriterien für die Toxinnatur einer Substanz sind biologischer Art: die eigenartige Giftwirkung und die Fähigkeit, in geeigneter Weise in den tierischen Organismus eingeführt, die Bildung specifischer Antitoxine zu veranlassen.

4. Die Fähigkeit der Antitoxinbildung kommt keinem der chemisch definierten Gifte zu. Die Angaben über antitoxische Sera, welche gegen anorganische Gifte, Glycoside oder Alkaloide wirken sollen, beruhen auf Irrthum.

5. Die Giftwirkung der meisten Toxine ist im Gegensatze zu der Wirkung der chemisch definierten Gifte charakterisiert durch die Incubationszeit, die durch keine Vergrösserung der Dosis aufzuheben ist. Einige Substanzen, die ohne Incubationszeit wirken (Schlangengift, giftige Substanzen des Serums), erweisen sich als zu den Toxinen gehörig in erster Linie durch die Fähigkeit der Antitoxinbildung, in zweiter Linie erst durch die höhere Labilität.

6. Aus diesen Besonderheiten der Toxine ist zu schliessen, dass ihre Wirkung im Organismus wesentlich verschieden sein muss von der Wirkung der übrigen Gifte. Die Thatsachen zwingen, für die Toxine als Grundbedingung der Giftwirkung eine specifisch chemische Bindung an das Protoplasma gewisser Zellbezirke anzunehmen. Für die anderen Gifte, die Alkaloide zum Beispiel, gelten gleichfalls bestimmte Gesetze der Verteilung im Organismus, jedoch beruht die Beziehung zu dem Parenchym nicht auf chemischer Bindung, sondern auf Vorgängen fester Lösung oder lockerer Salzbildung.

In einem Aufsatze über die Bedeutung des substituierenden Schwefelsäurerestes (Therapeut. Monatshefte 1887) habe ich auf Grund von Färbungsversuchen am lebenden Tiere wohl als Erster darauf hingewiesen, dass das Centralnervensystem im allgemeinen nur solche Farbstoffe und Alkaloide in sich aufnimmt, welche aus alkalischen Medien durch Äther extrahiert werden können. Ich habe schon damals diese Vorgänge in Parallele gestellt mit der Ausscheidung der Alkaloide bei dem Stas-Otto'schen Giftermittlungsverfahren und die starke Nervenwirkung der Alkaloide auf dieses Princip zurückgeführt. Die neueren Untersuchungen von Overton, H. Meyer und Spiro haben diese meine Theorie bestätigt und erweitert. Insbesondere hat Overton gezeigt, dass es im Gehirn Lecithin und ähnliche Substanzen sind, die die Speicherung bedingen. Entsprechend dem lockeren Charakter der Bindung ist auch die Wirkung der Alkaloide eine ganz vorübergehende, ein deutlicher Hinweis darauf, dass dieselben nicht fest am Protoplasma sitzen.

Digitized by Google

Solche Substanzen, welche mit dem Protoplasma eine dauernde Verbindung eingehen, kennt man schon lange, und man bezeichnet sie als „assimilationsfähig". Man ist gewöhnt, den Charakter der Assimilationsfähigkeit nur einer kleinen Classe von Substanzen, die man zu den eigentlichen Nährstoffen der belebten Materie rechnet, zu vindicieren.

Nun braucht man nur noch einen kleinen Schritt zu thun, um sich das Wesen der Toxinwirkung verständlich zu machen. Es genügt die Annahme, dass auch die Toxine, die ja nach ihrer Entstehungsweise und nach ihren chemischen Eigenschaften den Eiweissstoffen und deren Derivaten sehr nahe stehen, Gruppen besitzen, die denen der richtigen Nährstoffe entsprechen, so dass sie auch befähigt sind, sich mit den „Receptoren" bestimmter Zellen zu verbinden. Meine Versuche über den Ablauf der Sättigung von Toxin und Antitoxin haben diese Annahme in exact zahlenmässiger Weise bewiesen. Die Atomgruppierung des Toxinmoleküls, welche sowohl die Vereinigung mit dem Antitoxin, als auch die Verkettung an die betreffende Zelle vermittelt, bezeichne ich als haptophore Gruppe. Diese Theorie, nach welcher Toxine und Nährstoffe solche haptophoren Gruppen enthalten, hat gerade in den letzten Zeiten vielfache und ganz unerwartete Bestätigung gefunden, indem es gelang, mit einer ganzen Reihe von Stoffen, die gar keine Gifte, sondern Nahrungsmittel sind, im Organismus echte Antikörper zu erzeugen, die mit dem auslösenden Agens in eine enge specifische Beziehung treten. Ich erinnere hier nur an die so interessante Beobachtung Bordets, dass Milch, verschiedene Serumarten etc. bei der Einführung in den tierischen Organismus Antistoffe erzeugen, die gerade die betreffenden Eiweissarten in specifischer Weise coagulieren, indem sie sich mit ihnen verbinden. Mit Rücksicht darauf, dass bestimmte Molekülgruppen des lebenden Protoplasmas die Haftung der Gifte vermitteln und so die wahre Ursache der Empfänglichkeit („Receptibilität") des Organismus gegen ein bestimmtes Gift bilden, habe ich sie als „Receptoren" bezeichnet. Nach meiner Theorie der Antitoxinbildung werden nach Einführung der Toxine die Receptoren im Übermasse produciert und schliesslich als unnützer Ballast in die Blutbahn abgestossen. Diese frei circulierenden Receptoren sind die Antitoxine. Entsprechend ihrer Entstehung besitzen sie denjenigen Complex, welcher sich mit der haptophoren Gruppe der Toxine paart, sie sind daher befähigt, schon innerhalb der Blutbahn das Gift abzufangen und von den receptorenführenden und deshalb giftgefährdeten Zellen abzulenken.

Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Morgenroth (Berliner klin. Wochenschr. 1899/1900) ausgeführt habe, lassen es wahr-

Digitized by Google

scheinlich erscheinen, dass ausser diesen einfachen Receptoren erster Ordnung, welche die Aufnahme von relativ einfachen Substanzen (Toxinen, Fermenten und anderen Zellsecreten) besorgt, noch weit complicirtere Arten existieren, welche dann in Action treten, wenn es sich um hochmolekulare Eiweissstoffe, wie sie der Inhalt von lebenden Zellen darstellt, handelt.

In diesem Falle ist mit der Fixation der Moleküle erst eine Vorbedingung für die Zellernährung geschaffen. Ein solches Riesenmolekül ist an und für sich für die Zellernährung unverwendbar und kann derselben erst nutzbar gemacht werden, wenn es durch fermentative Processe in kleinere Bruchstücke zerlegt wird. In sehr zweckmässiger Weise wird solches erreicht werden können, wenn der „Fangarm" des Protoplasmas zu gleicher Zeit als Träger einer fermentativen Gruppe diese sofort in nahe räumliche Beziehung zu der zu verdauenden und zu assimilierenden Beute bringt. Derartige zweckmässige Einrichtungen, dass der Fangapparat zugleich verdauende Wirkung ausübt, finden wir ja in der ganzen Reihe der verdauenden höheren Pflanzen in der verschiedensten Art und Form. So secernieren die Tentakeln der *Drosera*, also „Fangarme" im allergröbsten Sinne, die das gefangene Object umgeben, eine Flüssigkeit, die stark verdauende Wirkung ausübt.

Am einfachsten wird dieser Zweck erreicht werden, wenn der Fangarm des Protoplasmas, welchen wir uns ja als ein compliciertes Gebilde vorzustellen haben, neben der haptophoren Gruppe noch selbst eine zweite active Gruppe besitzt, welche auf das Nahrungsmolekül im Sinne eines Ferments (etwa gerinnungserzeugend) einwirkt (Receptoren zweiter Ordnung).

Auf Grund der bald zu erwähnenden Thatsachen muss aber angenommen werden, dass die Hauptfunction im Zellleben Receptoren dritter Ordnung zufällt, welche zwei haptophore Gruppen besitzen, von denen die eine die Fesselung der Nährstoffe besorgt, während die andere gewisse im Blutplasma kreisende Stoffe, welche fermentähnliche Wirkungen bedingen, an sich reisst. Erst durch die Vereinigung mit diesen Stoffen, welche ich eben wegen dieser ergänzenden Wirkung als „Complemente" bezeichne, erhält der Receptor dritter Ordnung die Fähigkeit zur fermentativen Verarbeitung der Beute. Die Complemente selbst — und in jedem Blutserum finden sich verschiedene Typen — sind ähnlich den Toxinen aufgebaut. Sie besitzen eine haptophore Gruppe, welche mit dem (complementophilen) Complex des Receptors in Verbindung tritt, und eine active Gruppe, welche dem toxophoren Complex der Toxine entspricht, und die daher, um diese Analogie hervorzuheben, als „zymotoxische" bezeichnet werde. Folgendes Schema auf Tafel III möge dazu beitragen, meine Anschauungen zu verdeutlichen.

Digitized by Google

Erzwingt man auf dem Wege der Immunisierung mit pflanzlichen oder tierischen Zellen (z. B. Choleravibrionen) die übermässige Production und Elimination der Receptoren dritter Ordnung, so wird die ganze Seitenkette mit ihren beiden functionierenden Gruppen abgestossen.

Zu diesen Anschauungen führt die Analyse der Erscheinungen, welche sich bei den verschiedenen Arten der Immunisierung zeigen. Ihre fundamentale Bedeutung tritt uns noch mit besonderer Klarheit vor Augen, wenn wir analoge Vorgänge auch physiologisch, unter normalen Lebensbedingungen, im ausgedehnten Masse sich abspielen sehen. Receptoren erster, zweiter und dritter Ordnung sind die Hauptwerkzeuge des inneren Stoffwechsels; sie werden fort und fort verbraucht und neugebildet und können so bei jeder zufällig übermässigen Production leicht in das Blut gelangen. Bei der grossen Zahl der Organe und dem mannigfaltigen Chemismus des Protoplasmas darf es daher nicht Wunder nehmen, wenn das Blut gleichsam als der Repräsentant aller Gewebe von einer Unzahl der verschiedensten Receptoren erfüllt ist. Unter ihnen haben wir vorläufig erst die verschiedenen Arten von Lysinen, Agglutininen, Coagulinen, Complementen, Fermenten, Antitoxinen, Anticomplementen, Antifermenten unterscheiden gelernt.

Die im Blute circulierenden Receptoren dritter Ordnung habe ich früher je nach der Entstehung mit verschiedenen Namen belegt und die durch Immunisierung erzeugten als „Immunkörper", die natürlich vorkommenden als „Zwischenkörper" bezeichnet. Erst später habe ich die Gewissheit erhalten, dass es sich in beiden Fällen um Substanzen der gleichen Entstehungsart und von den gleichen biologischen Eigenschaften handelt. Im Hinblicke darauf, dass die Vorgänge bei der Immunisierung nur eine Steigerung normaler Lebenserscheinungen darstellen, habe ich mich entschlossen, die doppelte Benennung aufzugeben.

Die ins Blut gelangenden und in ihm frei circulierenden Receptoren dritter Ordnung bezeichne ich fortab, um ihre Herkunft und Wirkungsweise zu kennzeichnen, „als Amboceptoren",[1]) welche noch im Bedarfsfalle durch die Bezeichnung natürliche oder immunisatorische näher präcisiert werden können. Diese Amboceptoren spielen nun in der Physiologie und Pathologie eine höchst bedeutungsvolle Rolle, da sie die Träger der von Pfeiffer gefundenen Lysinwirkungen darstellen.

Der Vorgang der Bacteriolyse, wie ihn Pfeiffer zuerst am choleraimmunisierten Meerschweinchen zeigte, besteht bekanntlich darin, dass

[1]) Circulierende Receptoren der beiden ersten Classen bezeichne ich, weil sie nur eine haptophore Gruppe besitzen, als Uniceptoren und trenne sie, je nachdem sie von Receptoren erster oder zweiter Ordnung herstammen, als einfache oder complexe. Die Antitoxine und Antifermente entsprechen dem ersten, die Agglutinine und Coaguline wohl dem zweiten Typus.

Digitized by Google

die Choleravibrionen, in die Bauchhöhle des immunen Tieres eingebracht, der sofortigen Auflösung unterliegen. Dasselbe findet statt, wenn die Bacterien zusammen mit einer geringen Menge Immunserum in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens eingebracht werden. Später zeigte Pfeiffer, dass vorher ganz unwirksame Choleraserumverdünnungen, wenn sie längere Zeit im Meerschweinchenperitoneum verweilt haben, nun so verändert werden, dass sie auch ausserhalb des Organismus Choleravibrionen auflösen. Metschnikoff zeigte dann, dass man den letzten Zweck, die Bacteriolyse, im Reagensglase viel einfacher erreichen kann, wenn man dem an und für sich unwirksamen Immunserum etwas von dem frischen Peritonealexsudat eines Meerschweinchens zufügt. Bordet (Ann. Inst. Pasteur, Juni 1895) stellte dann fest, dass das Immunserum an und für sich die Bacteriolyse in vitro vollbringt, vorausgesetzt, dass es ganz frisch gewonnen ist. Bei längerem Stehen oder bei kurzem Erwärmen auf 56° wird es inactiv, wird aber durch den Zusatz schon geringer Mengen normalen Serums reactiviert.

Seither hat man eine grosse Reihe analoger Körper kennen gelernt. Am genauesten studiert sind die durch Einführung von Erythrocyten entstehenden **Haemolysine**, die zuerst von Bordet nachgewiesen wurden. Von Belfanti und Carbone war schon gezeigt worden, dass das Blutserum eines Tieres der Species *A*, welches mit den Erythrocyten der Species *B* behandelt worden, eine hohe Giftigkeit für die Species *B* erlangt. Bordet zeigte dann, dass die Toxicität des Blutes auf der Anwesenheit von typischen und specifischen Haemolysinen beruht, die in ihren Eigenschaften (Inactivierung durch Erwärmung und Reactivierung durch normales Serum) vollkommen den Bacteriolysinen entsprechen.

Im Vereine mit Dr. Morgenroth habe ich dann versucht, den Mechanismus der Haemolyse aufzuhellen und festzustellen, wie die beiden Componenten des Hämolysins, der specifische thermostabile Immunkörper und der normale, leicht zerstörbare Serumbestandteil, das Complement, sich in ihrer Wirkung ergänzen. Wir haben hierbei gefunden, dass die Erythrocyten die Immunsubstanz quantitativ absorbieren, während sie das Complement nicht an sich reissen. Wir müssen also annehmen, dass für ein bestimmtes Haemolysin das rote Blutkörperchen die correspondierende haptophore Gruppe besitzt, welche sich mit der haptophoren Gruppe des Immunkörpers vereinigt. Im Gegensatze hierzu liess sich nachweisen, dass das rote Blutkörperchen durch die vorhergehende Fixation des Immunkörpers befähigt wird, Complement zu verankern. Es muss also der Immunkörper zwei verschiedene Gruppen besitzen, von denen die eine Verwandtschaft zu einer Gruppe des roten Blutkörperchens besitzt, während die zweite das Complement verankert. Es stellt also der Immunkörper sozusagen ein Zwischenglied dar, welches das

Digitized by Google

Complement an das rote Blutkörperchen fesselt und es so unter den Einfluss der zymotoxischen Complementgruppe stellt. Da diese Thatsachen von allen Seiten bestätigt und diese Erklärung nach Widerlegung einiger Einwände wohl von der Mehrzahl der Specialforscher (zuletzt noch von Metschnikoff) acceptiert worden ist, habe ich für den specifisch wirkenden Bestandteil des Haemolysins, welchen ich früher als Immunkörper bezeichnet hatte, den Ausdruck „Amboceptor" gewählt. Da aber diese Amboceptoren sich nicht im Blute selbst bilden können, sondern von Gewebszellen abstammen, müssen wir in den Zellen Seitenketten, die eine gewisse Selbständigkeit besitzen und die mit zwei haptophoren Gruppen versehen sind, annehmen. Solche Seitenketten bezeichne ich eben als Receptoren dritter Ordnung. Erzwingt man durch Immunisierung die übermässige Neubildung und Abstossung dieser Receptoren, so wird die ganze Kette mit ihren beiden functionierenden Gruppen abgestossen und stellt so den Amboceptor dar. Auf diese Weise ist die so überraschend zweckmässige Einrichtung, dass durch Einführung auch einer Bacterie ein Stoff erzeugt wird, der die Bacterie durch Auflösung vernichtet, einfach und natürlich erklärt. Es ist diese Erscheinung nichts als die Reproduction eines Vorganges des normalen Zelllebens.

Über den Receptorenapparat der roten Blutkörperchen.

Indem ich nun dazu übergehe, diesen neugewonnenen Standpunkt auf die Lehre vom Blute zu übertragen, möchte ich zunächst die Erythrocyten in den Kreis der Betrachtung ziehen.

Wir kennen eine grosse Reihe von Agentien, die imstande sind, die roten Blutkörperchen zu schädigen oder zu töten. In einem Beitrage: „Zur Physiologie und Pathologie der roten Blutscheiben" (Charité-Annalen, Bd. 10) habe ich gezeigt, dass die Auflösung der roten Blutkörperchen durch alle Agentien (mechanischer, thermischer oder chemischer Art) herbeigeführt wird, welche protoplasmatötend wirken. Ich stellte schon damals die Hypothese auf, dass in den Erythrocyten ein eigenartiges Protoplasma, das Discoplasma, vorhanden ist, dessen Hauptfunction darin besteht, den Austritt des Haemoglobins in das Blutplasma zu verhindern. Wird das Discoplasma abgetötet, so folgt sofort die Diffusion des Haemoglobins, d. h. das Blut wird lackfarben. Mit den Verhältnissen der Isotonie hat dieser Vorgang gar nichts zu thun, da bei zahlreichen Blutgiften, z. B. Digitoxin, Veratrin, Solanin, Sublimat, die Zerstörung schon bei den grössten Verdünnungen erfolgt, welche die Concentrationsverhältnisse der Zwischenflüssigkeit so gut wie gar nicht beeinflussen.

Digitized by Google

Die gewöhnlichen Blutgifte, deren Zahl eine sehr grosse ist (Saponinsubstanzen, die Helvellasäure, aromatische Amine, Aldehyde, Polyphenole u. s. w.), sind chemisch scharf definierte Substanzen; sie üben ihre deletäre Wirkung genau nach den Principien aus, die wir bei der Verteilung der pharmakologischen Agentien (Alkaloide u. s. w.) oben gewürdigt haben. Die neuesten Zeiten haben nun gelehrt, dass es noch eine andere Gruppe von Blutgiften giebt, welche ihre Schädigung nach Art der Toxine, d. h. durch Vermittlung besonderer haptophorer Gruppen, ausüben, die in passende Receptoren eingreifen. Alle diese Stoffe sind hochcomplicierte, im chemischen Sinne vorläufig nicht näher bestimmbare Derivate lebender pflanzlicher oder tierischer Zellen. Es gehören in diese Classe, um zunächst nur die einfachsten Typen zu erwähnen: 1. giftige Phytalbumosen: Ricin, Abrin, Crotin, Phallin; 2. Bacteriensecrete: Tetanolysin (Ehrlich, Madsen), Staphylotoxin (van de Velde, M. Neisser und F. Wechsberg), Pyocyaneusgift (Bulloch), Streptococcengift (v. Lingelsheim), Cholera und wohl noch viele andere; 3. giftige Tiersecrete, insbesondere die verschiedenen Schlangengifte.

Die Mehrzahl der angeführten Substanzen, insbesondere die Gesamtheit der Bacterienproducte, bewirken eine gewöhnliche Haemolyse. Im Gegensatze hierzu bedingen Abrin und Ricin, wie Kobert gezeigt hat, eine schnell eintretende Verklumpung der Erythrocyten, die den von Gruber, Durham und Widal studierten Agglutinationsvorgängen analog ist. Ein fundamentaler Unterschied von Haemolyse und Agglutination lässt sich jedoch bei den giftigen Phytalbumosen nicht annehmen, da die eine von ihnen, das Crotin, nach Elfstrand auf gewisse Blutarten (Schaf, Schwein, Rind) agglutinierend, auf andere (Kaninchen) rein lösend einwirkt.[1])

Besonders wichtig ist es aber, dass alle diese Gifte nach Einführung in den Tierkörper die specifischen Antitoxine bilden (Antiricin, Antiabrin, Ehrlich; Anticrotin, Morgenroth; Antitetanolysin, Madsen; Antileucocidin, van de Velde). Diese Thatsache genügt nach dem früher Besprochenen an und für sich, um allen diesen Stoffen eine ihre Toxicität bedingende haptophore Gruppe zuzuschreiben. Sie besitzen weiterhin genau wie die richtigen Toxine noch einen zweiten die Giftigkeit bedingenden Complex. Es gelingt, wie dies von Madsen für das Tetanolysin, von M. Neisser und F. Wechsberg für das Staphylolysin erwiesen ist, diese

[1]) Auch das scheinbar rein agglutinierende Ricin übt auf das Discoplasma eine die Haemolyse bedingende Einwirkung aus. Dieselbe wird bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung nur dadurch verdeckt, dass in den agglutinierten Haufen die Bedingungen für die Diffusion sehr ungünstige sind. Wenn man aber durch Zerschütteln der Häufchen bessere Bedingungen schafft, überzeugt man sich leicht von dem Austritte des Haemoglobins.

Digitized by Google

Gifte in Modificationen überzuführen, die der Toxicität mehr oder weniger ermangeln und welche nichtsdestoweniger die durch die haptophore Gruppe bedingten Eigenschaften (Verwandtschaft zum Antikörper, Auslösung der Immunität) vollkommen erhalten haben. Diese Modificationen, die ich beim Diphtheriegift zuerst erkannt und als Toxoide beschrieben habe, beruhen auf der isolierten Zerstörung der, wohl sehr labilen, toxophoren Gruppe.

Indem ich nun zu den im Blutplasma enthaltenen Substanzen übergehe, habe ich an erster Stelle die Agglutinine zu besprechen. Schon im normalen Serum finden sich häufig Stoffe, welche bestimmte Bacterien und Erythrocyten zur Verklumpung bringen. Wenn man früher, entsprechend den Buchner'schen Anschauungen, eine einzige Substanz für die verschiedenen Effecte verantwortlich machte, wird wohl jetzt der von mir zuerst vertretene pluralistische Standpunkt allgemein angenommen. Der Nachweis der Vielheit der normalen Agglutinine war sofort zu erbringen, als man — wie dies Bordet und Malkow thaten — mein Princip der specifischen Verankerung auf diese Fragen übertrug. Schüttelt man Ziegenserum, welches die Erythrocyten von Taube, Mensch, Kaninchen agglutiniert, mit einer dieser Blutarten (z. B. Taube), so kann man nach Malkow in der abcentrifugierten Flüssigkeit noch die zwei anderen Agglutinine in ungeänderter Menge nachweisen, während das Taubenagglutinin fehlt.

Künstlich kann man diese Substanzen häufig erhalten, wenn man nach dem Vorgang von Belfanti und Bordet Tieren fremdartige Blutkörperchen in grösserer Menge injiciert (Blutkörperchenimmunisierung). Von den hierbei gleichzeitig entstehenden Haemolysinen lassen sie sich leicht durch halbstündiges Erwärmen auf 56° trennen. Während hierbei die Wirkung der Amboceptorenlysine durch die Zerstörung des Complements verloren geht, werden die Agglutinine selbst nicht geschädigt. Steigert man allerdings die Temperatur über 70°, so gelingt es auch, die Agglutininwirkung aufzuheben; Zusatz von normalem Serum wirkt dann aber nicht mehr reactivierend. Es folgt aus dem Gesagten, dass die Agglutinine[1]) nicht so complex zusammengesetzt sind wie die Amboceptorenlysine; sie enthalten, ähnlich wie die Toxine, eine haptophore Gruppe und eine, den Gerinnungsvorgang auslösende zymophore. Dementsprechend nehme ich an, dass die Agglutinine nichts anderes sind als freigewordene Receptoren zweiter Ordnung. (Auf Tafel III.)

Wir kommen nun zu den so wichtigen Substanzen des Serums, welche die Haemolyse bedingen. Dass es sich hier stets um Amboceptoren

[1]) Die uns hier beschäftigenden Agglutinine veranlassen im Gegensatze zu dem Ricin und Abrin keine tieferen Schädigungen des Discoplasmas.

Digitized by Google

handelt, welche Blutkörperchen und Complement anziehen, habe ich schon früher ausführlich erörtert. Ich kann mich daher an dieser Stelle auf einige ergänzende Bemerkungen beschränken. Dass das Blutserum einer Species die Erythrocyten anderer Tierclassen schädigt und auflöst, ist längst bekannt. Es ist dies nicht nur der Fall bei weit von einander stehenden Typen (Fische und Säugetiere), sondern auch, wie die Periode der therapeutischen Bluttransfusionen lehrte, bei relativ nahe verwandten Species. Buchner, welcher diese Erscheinung zuerst in ihrer principiellen Bedeutung würdigte, nahm an, dass in dem Serum eine für den Träger unschädliche Substanz vorhanden sei, die auf fremdartige Elemente (Bacterien und Blutkörperchen) vernichtend einwirke, und die er deshalb als Alexine bezeichnete. Erst als es in späteren Jahren gelang, die Wirkungsweise der künstlich erzeugten Lysine aufzuhellen, erwies sich diese unitarische Anschauung als unhaltbar. Es zeigte sich zunächst, dass die Lysine der normalen Blutflüssigkeit nicht einheitlicher Natur sind, sondern dass sie genau wie die künstlich erzeugten aus zwei Componenten, dem Amboceptor und dem passenden Complement, bestehen. Weiterhin liess sich entsprechend den Befunden bei den Agglutininen und nach denselben Methoden erweisen, dass ein Serum eine grosse Zahl von verschiedenen Amboceptorenlysinen enthalten kann. Wenn eine Serumart (z. B. vom Hunde) verschiedene Arten von Erythrocyten löst, so beruht dies, wie die specifischen Verankerungen beweisen, auf dem Vorhandensein differenter Amboceptoren, von denen jeder nur zu der einen Blutkörperchenart in Beziehung steht. Ja es scheint sogar, dass den differenten Amboceptoren auch noch verschiedene Complemente entsprechen können.

Nach dem Gesagten sind wir nun in der glücklichen Lage, alle hier erwähnten blutschädigenden Agentien von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus aufzufassen. Ob es sich um pflanzliche oder um tierische Producte, ob um Lysine oder um Agglutinine handelt, ob Substanzen von toxinähnlicher Natur oder das complicierte Amboceptorensystem in Action treten — die Voraussetzung und die Ursache der Giftwirkung ist in all diesen Fällen die Anwesenheit von geeigneten an den Blutscheiben befindlichen Receptoren, welche in die haptophoren Gruppen des Toxins, beziehungsweise in die entsprechenden des Amboceptors eingreifen. Die Gründe, welche für diese bei den Toxinvergiftungen schon allgemein anerkannte Anschauung sprechen, sind zweierlei Art. Zuerst der bei den mannigfaltigen Blutgiften mit Sicherheit erbrachte Nachweis, dass der schädigenden Wirkung immer die Verankerung an die Blutscheibe vorangeht. Nur solche Blutkörperchenarten — und das ist bei den Amboceptorenlysinen immer und immer wieder bestätigt worden — besitzen gegen ein bestimmtes Haemolysin Empfindlichkeit, welche dasselbe zu binden vermögen; umgekehrt besteht also zwischen

Digitized by Google

der natürlichen Immunität und dem Receptorenmangel der innigste Zusammenhang. Dass die Fixation der Gifte nicht etwa mechanisch, durch Flächenanziehung, bedingt ist, sondern einen chemischen Vorgang darstellt, ergiebt sich schon aus der strengen Specificität, die wir gerade bei den immunisatorisch erzeugten Amboceptorenlysinen so häufig beobachten, und welche der vielfältigen und wahllosen Action der Flächenanziehung (Kohle etc.) schroff gegenübersteht. Zweitens spricht gegen die obige Annahme die Thatsache, dass die Wirkung eines bestimmten Giftes, aber auch nur dieses einen, durch das entsprechende Antitoxin aufgehoben wird. Nach meinen Anschauungen wird ja jetzt die Wirkung der Antitoxine so erklärt, dass sie die haptophoren Gruppen des Toxinmoleküls in Beschlag nehmen und sie verhindern, an die Receptoren der Gewebe heranzutreten. Wie man aber vom Boden der mechanischen Auffassung die Specificität der Antitoxine in einfacherer Weise erklären will, ist mir nicht recht verständlich.

Wir kommen nun zu einem sehr wichtigen Punkt, nämlich der überraschenden Vielheit der Receptoren. Jedes Antiserum schützt auch bei den Blutgiften nur gegen den Stoff, durch welchen es immunisatorisch erzeugt ist. Dieses Gesetz der Specificität, das bei den Infectionskrankheiten so vielfach festgestellt ist, zeigt sich also auch auf diesem Gebiete in unveränderter Form. Antiricinserum schützt die Blutscheiben eben nur gegen Ricin, Antitetanolysin nur gegen Tetanolysin, jeder Antiamboceptor nur gegen den einen entsprechenden Amboceptor.

Wir werden daher bei einer Blutkörperchenart so viel verschiedenartige Receptoren annehmen müssen, als Gifte existieren. Das ist nun offenbar eine ausserordentlich grosse Zahl. Wenn z. B. die Blutscheiben des Kaninchens durch Ricin, Crotin, Abrin, Phallin, die verschiedensten Bacterien-Stoffwechselproducte und eine grosse Reihe von andersartigen Seris geschädigt werden, so werden wir für jeden Fall einen bestimmten Receptor (Ricinreceptor u. s. w.) anzunehmen haben. Mit jedem Tage aber lernen wir neue derartige Blutgifte kennen, und so erweitert sich auch die Zahl der bestimmbaren Receptoren immer mehr.

Ich möchte in diesem Sinne hier Resultate anführen, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Morgenroth erhalten habe bei dem Versuch, „Autolysine“ zu erzeugen, indem wir Ziegen nicht mit dem Blut einer fremden, sondern der gleichen Species, also mit Ziegenblut, immunisierten. Nur in einem einzigen Falle haben wir diese Absicht erreicht, d. h. eine Auflösung der eigenen Blutkörperchen erzielt. In allen anderen Fällen erhielten wir nur ein Isolysin, welches zwar nicht die eigenen Blutkörperchen, wohl aber diejenigen anderer Ziegen auflösten. Prüft man mit einem bestimmten Isolysin das Blut einer grösseren Zahl von Ziegen, so findet man einzelne, die hochempfindlich, andere, die schwach empfindlich, und

Digitized by Google

wieder andere, die ganz unempfindlich sind. An den empfindlichen Arten lässt sich zeigen, dass das Isolysin aus dem sich verankernden Amboceptor und einem der normalen Ziegencomplemente besteht. Wir haben nun im Laufe der Zeit 13 derartige Sera hergestellt und zu unserer Überraschung constatiert, dass alle von einander verschieden sind, d. h. differente Isolysine repräsentieren. Das erste Serum löste etwa die Blutkörperchen von Ziege *A* und *B*, ein zweites von *C* und *D*, ein drittes von *A* und *D* u. s. w. Wir haben also durch diese eine Versuchsanordnung 13 verschiedene neue Lysine kennen gelernt, denen doch eine gleiche Zahl von Receptoren entsprechen muss. Es war ein glücklicher Umstand, dass in den Blutkörperchen eines Tieres nicht die Gesamtheit der Receptoren, sondern nur ein Teil derselben enthalten war, da nur hierdurch die Trennung der verschiedenen Arten ermöglicht wurde.

Sehr bemerkenswert ist es, dass manche Receptoren in relativ grosser Menge in den Blutkörperchen enthalten sein können. Bezeichnen wir die Menge eines bestimmten Amboceptors, der, mit der ausreichenden Menge Complement versehen, eine constante Menge Blut gerade vollständig auflösen kann, als die einfache Dosis letalis (D. L.), so kann man bei Verwendung der durch Erwärmen inactivierten Amboceptorenlösungen verschiedener Stärke leicht feststellen, wie viel D. L. von der betreffenden Blutmenge gebunden werden können. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass in einigen Fällen gerade nur die einfache D. L. fixiert wird. Häufiger ist das Bindungsvermögen der Erythrocyten ein viel höheres, indem das Zwei- bis Zehn- und sogar das Fünfzigfache der D. L. verankert wird. Es handelt sich also hier um einen erheblichen Überschuss der betreffenden Receptoren. Ein analoger Fall ist übrigens durch Wassermanns schöne Untersuchungen über die tetanusbindende Kraft der Gehirnsubstanz lange bekannt. Absorbiert doch auch das Gehirn vermöge eines solchen Überschusses an Tetanusreceptoren ein erhebliches Multiplum der D. L. Man kann daher mit dem Hirn eines an Tetanus gestorbenen Meerschweinchens im Reagensglase noch erhebliche Mengen Gift neutralisieren.

Alle diese Thatsachen führen zu der Anschauung, dass die roten Blutkörperchen mit einer ausserordentlich grossen Zahl von Receptoren versehen sind, die wahrscheinlich Hunderten von verschiedenen Typen angehören, und von denen wieder einzelne in verhältnismässig grossen Mengen vorhanden sind. Diese Thatsache ist insofern überraschend, als sie mit den bis jetzt herrschenden Anschauungen über die Function der roten Blutkörperchen in einem gewissen Widerspruche steht. Man kann sich gar nicht vorstellen, dass für den einfachen Sauerstoffaustausch, der ja eine rein chemische Function des Haemoglobins darstellt, so mannigfaltige Verrichtungen, wie sie hier geschildert sind, nötig sein sollen. Es

Digitized by Google

deutet daher dieser grosse Apparat meines Erachtens darauf hin, dass thatsächlich die roten Blutscheiben noch andere, bis dahin übersehene Functionen ausüben. Wenn wir bedenken, dass die Receptoren im allgemeinen dazu dienen, Nährstoffe, beziehungsweise die Producte des inneren Stoffwechsels aufzunehmen, so liegt die Vermutung sehr nahe, dass auch der Receptorenapparat der Erythrocyten den gleichen Zwecken dient. Da nun aber nach all dem, was wir wissen, die Vita propria der Blutscheiben eine minimale ist, werden wir annehmen müssen, dass die aufgenommenen Stoffe nicht dem Eigenbedarf dienen, sondern dazu bestimmt sind, an andere Organe abgegeben zu werden. Die roten Blutkörperchen haben also als Speicherungscentren zu dienen, in dem Sinne, dass sie mannigfaltige, aus der Nahrung oder dem inneren Stoffwechsel herrührende Substanzen, die durch das Vorhandensein von haptophoren Gruppen ausgezeichnet sind, provisorisch in sich aufnehmen. Vielleicht darf ich in dieser Richtung noch auf die Thatsache hinweisen, dass die Erythrocyten vorwiegend Receptoren erster Ordnung enthalten, d. h. solche, welche zwar Substanzen aufnehmen, nicht aber weiter verarbeiten.

Nach diesen Auseinandersetzungen fühle ich mich zu der Annahme berechtigt, dass durch die Receptorenstudien eine neue und bedeutungsvolle Richtung der biologischen Forschung eröffnet worden ist. Um das Verständnis dessen, was ich meine, zu erleichtern, möchte ich folgenden Abschnitt aus Verworn (Beiträge zur Physiologie des Centralnervensystems, 1. Theil, S. 68), welcher den Stand unserer jetzigen Kenntnisse resumiert, hier anführen: „Die lebendige Substanz jeder Zelle, so lange sie sich im Zustande actuellen Lebens befindet und Lebenserscheinungen zeigt, zersetzt sich fortwährend von selbst und bildet fortwährend neue Substanzen. Die Dissimilation und die Assimilation sind die Grundphänomene des Stoffwechsels und zugleich die beiden Phasen des Lebensprocesses.

„Auf Grund zahlreicher Thatsachen sind wir bekanntlich zu der hauptsächlich von Pflüger begründeten Annahme gelangt, dass im Mittelpunkte des Stoffwechsels complicierte Eiweissverbindungen stehen, die Pflüger als lebendiges Eiweiss bezeichnet. Diese Verbindungen sind ausserordentlich labil und zersetzen sich in gewissem Grade schon fortwährend von selbst, in grösserem Umfange auf Reizung. Da es sich in diesen Verbindungen um chemische Stoffe handelt, deren Moleküle eben durch ihre Zersetzbarkeit eine wesentlich andere chemische Constitution verräth als die uns bekannten leblosen Eiweisskörper, so habe ich vorgeschlagen, den Namen ‚lebendiges Eiweissmolekül' lieber durch den Namen ‚Biogenmolekül' zu ersetzen. Die Zersetzung und die Neubildung der Biogene bildet also den Angelpunkt des Lebens-

Digitized by Google

processes in jeder lebenden Zelle. Die Stoffe, welche von der Zelle nach aussen abgegeben werden, stammen aus der Zersetzung der Biogene, das Material für die Bildung neuer Biogenmoleküle liefert die in der Zelle aufgenommene und umgeformte Nahrung. Allein ich habe (Allg. Physiologie, Jena 1897) darauf hingewiesen, dass diese Vorstellung noch nach einer Seite hin einer Erweiterung bedarf, insofern als eine Reihe von Thatsachen zu der Annahme drängt, dass der Zerfall des Biogenmoleküls kein vollständiger ist, und dass nicht alle aus ihm hervorgehenden Atomgruppen nach aussen abgegeben werden."

Diesen Auseinandersetzungen entsprechend, nimmt Verworn an, dass bei dem Zerfall der Biogene immer Reste erhalten bleiben, welche Nahrungsstoffe wieder aufnehmen und so das Biogenmolekül regenerieren. Es ist Verworn ganz entgangen, dass ich schon zwölf Jahre vorher ganz analoge Anschauungen in meiner Monographie „Über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus" (Berlin 1885) viel ausführlicher begründet habe. Ich nahm an, dass im lebenden Protoplasma („Biogen" Verworns) ein Kern von besonderer Structur die specifische eigenartige Zellleistung bedinge, und dass an diesen Kern sich als Seitenketten Atome und Atomcomplexe anlagern, die für die specifische Zellleistung von untergeordneter Dignität sind, nicht aber für das Leben selbst. Alles weise darauf hin, dass eben die indifferenten Seitenketten es sind, die den Ausgangs- und Angriffspunkt der physiologischen Verbrennung darstellen, indem ein Teil von ihnen (die „Sauerstofforte") die Verbrennung durch Sauerstoffabgabe vermittelt, der andere hierbei consumiert wird. „Die Frage, in welcher Weise die Regeneration der jeweilig consumierten Seitenketten geschehe," äusserte ich S. 11 meiner Monographie, „muss naturgemäss ein hohes Interesse erwecken, und kann man sich vorstellen, dass gewisse Orte des Leistungskernes verbrennbare Molekülgruppen fixieren können, die eben durch diese Bindung leichter der vollkommenen Verbrennung unterliegen." Man sieht ohne weiteres, dass diese fixierenden Orte, die ich jetzt als Receptoren bezeichne, in ihrem Wesen genau den Biogenresten Verworns entsprechen.

An der Wichtigkeit dieser Deductionen wird wohl niemand, der sich ernsthaft mit diesen Fragen beschäftigt hat, zweifeln. Wenn aber trotz der Jahrzehnte, die seit Pflügers Publication verstrichen sind, wir noch keinen Schritt in der experimentellen Erkenntnis vorwärts gekommen sind, so liegt dies an unendlichen Schwierigkeiten, die durch das Wesen und die Labilität der lebenden Materie bedingt sind. Ich hoffe, dass meine Theorie berufen ist, diese klaffende Lücke endlich auszufüllen. Die Erkenntnis, dass eben die zahlreichen Antikörper nichts darstellen als die abgesprengten Receptoren der Zellen, muss es ermöglichen, in das Wesen der Assimilationsvorgänge näher einzudringen. Auf dem Wege der Immu-

Digitized by Google

nisation erzwingen wir in bewusster Weise die Abstossung bestimmter Receptoren, die sich im Serum anhäufen, und die in diesem Zustande, losgelöst vom störenden Verbande des Protoplasmas, der chemisch-biologischen Erforschung keine weiteren Schwierigkeiten mehr bereiten. In diesem Sinne glaube ich, dass das, was ich über die Wirkung der Uniceptoren und Amboceptoren festgestellt habe, einen neuen Schritt zu der wirklichen Erkenntnis der Lebensvorgänge darstellt.

Es kann wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die roten Blutkörperchen wegen ihrer relativ einfachen Structur und der Leichtigkeit ihrer Handhabung sich zunächst mehr als andere Zellelemente für diese Zwecke eignen. Ich glaube nun, dass die Klinik berufen ist, bei der Lösung dieser Probleme die erste Rolle zu spielen, da eben die Krankheitstypen eine viel grössere Variation der Lebensbedingungen bieten, als wir sie durch Experimente erreichen können. Auch abgesehen von der Förderung der reinen biologischen Erkenntnis dürfte die Klinik aus diesen Studien den grössten Vorteil ziehen, da es sich, wie schon erwähnt, hierbei um eine wirkliche Erkenntnis der Pathologie der roten Blutkörperchen handelt.

Um eine solche Arbeit zu erleichtern, dürfte vielleicht eine kurze Darstellung desjenigen, was ich im Vereine mit meinem langjährigen Mitarbeiter Dr. Morgenroth bisher über die Physiologie der Receptoren festgestellt habe, nicht überflüssig sein.

Bei der grossen Zahl von Receptoren, die jeder Blutkörperchenart zukommt, überrascht es nicht, dass gewisse Typen der Mehrzahl, wenn nicht der Gesamtheit der Wirbeltierarten gemeinsam sind. In dieser Beziehung erwähne ich bloss Receptoren für Ricin, Abrin, Ichthyotoxin, welche eine sehr grosse Zahl verschiedener Erythrocyten schädigen, in der Tierreihe sehr weit verbreitet sind. Neben solchen allgemein verbreiteten Gruppen finden sich aber Typen, welche nur auf einen relativ engen Kreis von Tierclassen beschränkt sind. So haben wir auf dem Wege der gekreuzten Immunisierung nachgewiesen, dass die Blutkörperchen von Ziege und Hammel einige Specialreceptoren gemeinsam haben. Es ergab sich dies aus der Thatsache, dass die durch Ziegenblutinjection von Ziegen gewonnenen Isolysine gewöhnlich — wenn auch in schwächerem Masse — die Auflösung von Hammelblutkörperchen bedingten. Als wir nun den Gegenversuch anstellten und Ziegen- mit Hammelblutkörperchen immunisierten, erzielten wir ausser dem Hammellysin auch das auf Ziegen wirksame Isolysin.

Dass weiterhin auch Gruppen von Receptoren vorkommen, die für jede Tierart specifisch sind, erkennt man am besten aus dem normalen Ablauf der Belfanti-Bordet'schen Versuche. Denn hier werden im all-

Digitized by Google

gemeinen nur die specifischen Haemolysine gebildet, welche sich gegen die die Immunisation auslösenden Erythrocyten richten.[1])

Solche Verschiedenheiten in der zoologischen Verbreitung bestimmter Receptoren (auch der Complemente etc.) erklären sich in natürlicher Weise durch die eigentlich selbstverständliche Annahme, dass die Stoffwechselvorgänge, deren Indicator ja die Receptoren darstellen, ganz entsprechende Variationen zeigen. Dass gewisse Assimilationsvorgänge genau in der gleichen Weise bei Mensch und Frosch verlaufen, ist ebensowenig zu bezweifeln als die Thatsache anderer, eben nur für eine Tierart specifischer Vorgänge.

Sehr wichtig ist weiterhin, dass bei einer Tierart eine ausserordentliche individuelle Variation der Receptoren vorkommen kann, was bei Crotinversuchen am Kaninchen zuerst erkannt wurde. Am meisten beweisend sind nach dieser Richtung die mit unseren Ziegenisolysinen erhobenen Befunde. Es waren aus der Zahl unserer Probeziegen, wie schon erwähnt, immer nur einzelne, die auf eines der dreizehn verschiedenen Isolysine reagierten.

Bei dieser Gelegenheit haben wir uns von einer zweiten bedeutsamen Thatsache überzeugt: die Empfänglichkeit eines bestimmten Individuums kann sich im Laufe relativ kurzer Zeit ändern. Wir constatierten, dass eine Ziege, welche auf ein bestimmtes Isolysin reagierte, nach wenigen Wochen unempfindlich wurde, und stellten hierbei fest, dass hier ein Ausfall der vorher nachgewiesenen besonderen Receptoren eingetreten war. Auch den entgegengesetzten Fall, das Neuauftreten von Receptoren, haben wir angetroffen.

Offenbar spiegelt dieses Kommen und Gehen besonderer Receptoren interne Vorgänge des Stoffwechsels wieder, die von einer grossen Reihe äusserer oder innerer Factoren abhängig sein können. Besonders interessant ist die von Kossel gefundene Thatsache, dass im Verlaufe der Immunisierung mit Aalblut die Blutkörperchen des Kaninchens eine grosse Widerstandsfähigkeit gegen das Gift gewinnen, die wir wohl auf einen Receptorenmangel beziehen sollten. Es handelt sich hier um etwas für Aalblutimmunisierung Specifisches, da wir bei den Immunisierungen des Kaninchens mit zwei anderen Blutgiften (Crotin und Tetanolysin) nichts derartiges nachweisen konnten.

Die Experimente von Kossel, Gley, Tschistowitsch geben auch einen gewissen Hinweis auf den Mechanismus der Vorgänge; es geht aus ihnen hervor, dass die erste Phase der Immunisierung die der Antitoxinbildung ist, und dass erst im späteren Verlaufe sich die Unempfindlichkeit der roten Blutkörperchen einstellt.

[1]) Ganz analoge Erfahrungen haben wir auch bei anderen Bestandteilen des Blutserums, z. B. bei den Complementen, erheben können.

Digitized by Google

Auf welche Weise sich eine Unempfindlichkeit der vorher gegen ein bestimmtes Gift empfindlichen Erythrocyten ausbilden kann, ist auf einfache Weise zu erklären. Wir haben oben gesehen, dass diejenigen Blutkörperchen für ein Gift (z. B. Aalblut) empfänglich sind, die mit entsprechenden Receptoren ausgestattet sind. Unter physiologischen Verhältnissen fällt diesen die Aufgabe zu, ein bestimmtes Product des Stoffwechsels X zu fesseln. Wird nun durch die Behandlung mit dem Gift das specifische Antitoxin erzeugt und in die Circulation gebracht, so ist dieses imstande, nicht nur das Gift, sondern auch das normale Stoffwechselproduct X an sich zu reissen und somit dessen Verbindung mit dem Erythrocyten zu verhindern. Da hierbei die betreffenden Receptoren dauernd ausser Function gesetzt werden, ist die Möglichkeit ihres Schwundes — nach Art der Inactivitätsatrophie — ohne weiteres gegeben. Am ehesten wird dieser Vorgang eintreten, wenn die Substanz X für das Leben der Zelle leicht entbehrt werden kann, d. h. wenn sie, wie z. B. der Zucker, durch ein andersartiges Material (z. B. durch Fett) ersetzt werden kann.[1])

Aber auch ohne das Auftreten eines solchen ablenkenden Antikörpers kann Receptorenschwund eintreten, wie wir bei den Isolysinversuchen gesehen haben. Am nächsten liegt die Deutung, dass hier das Verschwinden eines inconstanten, etwa nur temporär vorhandenen Stoffwechselproductes den Receptorenmangel erzeugt habe. Vielleicht könnte die interessante Beobachtung Gleys, dass die Blutkörperchen neugeborener Kaninchen gegen Aalgift sehr widerstandsfähig sind und erst im Verlaufe von Wochen die normale hohe Empfindlichkeit erlangen, mit solchen Verhältnissen in Zusammenhang zu bringen sein.

Wie dem auch sei, so drängt alles zu der Überzeugung, dass zwischen der Art des jeweiligen Stoffwechsels und der Art der vorhandenen Receptoren ein organisch harmonischer Zusammenhang besteht. Er beruht eben darauf, dass Substanzen mit haptophoren Gruppen einen Reiz auf das Protoplasma ausüben, welcher die Neubildung der betreffenden Receptoren auslöst.

Zum Schlusse wollte ich noch erwähnen, dass viele Thatsachen dafür sprechen, dass die an den Erythrocyten vorhandenen Receptorenarten sich auch in den Zellen anderer Organe vorfinden können. So wird, um nur ein Beispiel zu erwähnen, das Tetanolysin nicht nur von den Erythrocyten, sondern auch vom Gehirn und anderen Organen verankert. Auch im Immunisierungsversuch tritt diese Erscheinung zutage. So fand v. Dungern, dass Serum von Kaninchen, welche mit Trachealepithel von

[1]) Es ist wahrscheinlich, dass diese Processe sich besonders leicht an den jugendlichen, noch im Knochenmark befindlichen Erythrocyten, respective deren Vorstufen werden ausbilden können.

Digitized by Google

Rindern behandelt waren, neben epithelfeindlichen Functionen auch eine ausgesprochene Haemolyse gegen Rinderblut entfalteten. Den Einwand Metschnikoffs, dass hier ein Versuchsfehler (Injection von beigemengten Blutkörperchen) vorgelegen habe, hat v. Dungern in schlagender Weise dadurch widerlegt, dass auch Injectionen von Kuhmilch — also eines absolut blutkörperchenfreien Agens — dieselben Haemolysine erzeugten. Es müssen demnach bestimmte Receptoren dem roten Blutkörperchen und dem Epithelgewebe (respective der sich davon ableitenden Milch) gemeinsam sein.

Die vielfache Verbreitungsart einer bestimmten bindenden Gruppe steht mit den Annahmen über die Function des Receptorenapparates der roten Blutkörperchen, die wir eingangs erörtert haben, im besten Einklange. Wenn die roten Blutkörperchen nach dem Vergleich Mieschers als Contocurrentbank dienen, wo der Überschuss jeweiliger Stoffwechselproducte vorübergehend aufgespeichert wird, so wird die Abgabe an bestimmte Organe eben das Vorhandensein geeigneter Receptoren in diesen zur Voraussetzung haben. Der Austausch wird um so ergiebiger stattfinden können, wenn die Avidität der Gewebsreceptoren eine höhere ist als die der Blutreceptoren. Manche Gründe, die ich an anderer Stelle auseinandersetzen werde, sprechen dafür, dass die Avidität der Gewebsreceptoren keine constante ist, sondern durch gewisse Reize (assimilatorische Reize) erheblich gesteigert wird. Dass der Hunger, wenn wir diesen Ausdruck auf rein celluläre Vorgänge anwenden können, einen der wichtigsten assimilatorischen Reize darstellen muss, bedarf keiner weiteren Begründung. Wir hätten so in der functionellen Erhöhung der Avidität ein wundervolles Beispiel der Zweckmässigkeit des Assimilationsvorganges.

Nun noch einige Worte über die Methodik. Man benützt 5%ige Aufschwemmungen von Blut in physiologischer (0·85%) Kochsalzlösung und bestimmt dann für jedes Blut die Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Blutgift (Lysin oder Agglutinin), indem man einer grösseren Reihe mit 2 *ccm* Blutmischung beschickter Röhrchen steigende Mengen der betreffenden Giftlösungen zuführt. Man ermittelt so die beiden Fundamentalwerte, einerseits die gerade complet auflösende Dosis und andererseits die Null-Dosis, welche keine schädigende Wirkung mehr ausübt. Da man mit wenigen Cubikcentimetern Blut, die jederzeit ohne Schädigung oder Belästigung von der Versuchsperson gewonnen werden können, viele hunderte Reagensglasversuche anzustellen in der Lage ist, kann man an jedem Einzelblut eine grössere Zahl verschiedener Bestimmungen vornehmen.

Die Technik der Versuche ist also an und für sich eine sehr einfache und nicht im mindesten schwieriger als die schon immer aus-

Digitized by Google

geführten Resistenzbestimmungen. Die Schwierigkeiten dieser Untersuchung liegen in einer ganz anderen Richtung und beginnen bei der Beschaffung der geeigneten Blutgifte. Allerdings dürfte nach den schon vorliegenden Erfahrungen diese Schwierigkeit keine übermässig grosse sein, da wir ja schon eine ziemlich grosse Zahl solcher Substanzen kennen und bei einer weiteren systematischen Durchforschung beliebig viel in Betracht gezogen werden können. Am wertvollsten dürften natürlich für den vorliegenden Zweck Blutgifte sein, welche die für die Differenzierung verschiedener Blutkörperchen erforderliche Election (Beschränkung auf einzelne Individuen) besitzen. Nach unseren Ziegenversuchen dürften die Isoagglutinine und Isolysine gerade nach dieser Richtung hin die meisten Chancen des Erfolges bieten. Auch beim Menschen kommen ja — wie aus den Untersuchungen Landsteiners,[1]) Donaths[2]), Halbans[3]) und Ascolis[4]) hervorgeht — Anthropoisolysine und -Agglutinine genau so vor wie bei der Ziege. Besonders interessant sind die von Halban angestellten Versuche, in denen einerseits das Serum der Mutter auf fötale Blutkörperchen, andererseits das kindliche Serum auf die Erythrocyten der Mutter einwirkten. Es stellte sich hierbei heraus, dass die beiden Sera sich so verhielten, als stammten sie von zwei verschiedenen Individuen. In den Fällen, in welchen das mütterliche Serum fremdes Blut agglutinierte, agglutinierte es auch das Blut des eigenen Kindes und vice versa. Analoge Erscheinungen ergeben sich auch bei den Isolysinen, indem in den mütterlichen Blutkörperchen Receptoren existieren, die den fötalen fehlen und umgekehrt. In Rücksicht auf die Selbständigkeit des fötalen Stoffwechsels bieten diese Erscheinungen für den, welcher meine Anschauungen teilt, nichts Auffälliges mehr.

Sehr bedeutungsvoll ist es, dass bei Infectionskrankheiten vielfach Isoagglutinine im Blutplasma vorhanden sind. In einer ganz neuen Arbeit haben Monaco und Panichi[5]) den Nachweis erbracht, dass bei Malariaerkrankung das Serum der Kranken stets isoagglutinierende Eigenschaften besitzt, die nach Behandlung mit Chinin und erfolgter Heilung rasch verschwinden. Nach den Beschreibungen der Autoren handelt es sich hierbei um ein Agglutinin, welches, im Gegensatze zu den Individual-Isolysinen unserer Ziegen, die verschiedenartigsten Menschenblutkörperchen agglutiniert — also um Pan-Isolysine. Bei einem Falle von künstlicher Malariainfection haben die Autoren den genauen Verlauf der Agglutinincurve, den langsamen Anstieg in der Incubationsperiode, das rasche Ansteigen

[1]) Centralbl. f. Bacteriologie 1900, Nr. 10/11.
[2]) Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 22.
[3]) Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 24.
[4]) Clinica medica 1901, Nr. I.
[5]) Academia d. Lincei, Sitzung vom 16. December 1900.

Digitized by Google

nach Ausbruch der Fiebersteigerungen und den Abfall nach Chininbehandlung in sehr übersichtlicher Weise dargestellt. Auf Grund dieser Untersuchungen kommen sie zu dem Schlusse, dass die Agglutinationsphänomene eine grosse Bedeutung für die Klinik der Malariaerkrankungen besitzen. So viel über die spärlichen, bis jetzt vom Menschen vorliegenden Thatsachen!

Da ich selbst nicht in der Lage bin, derartige Untersuchungen an einem grösseren Krankenmateriale durchzuführen, habe ich es für meine Pflicht gehalten, die Gesichtspunkte, welche sich aus meiner Seitenkettentheorie ergeben, ausführlicher darzustellen und so die Basis für die eingehende Bearbeitung eines Gebietes zu schaffen, dessen Bedeutung für die Biologie, die Pathologie und die Klinik vielleicht erst nach Jahren in ihrem vollen Masse erkannt werden wird.

Digitized by Google

Digitized by Google

TAFEL I.

Digitized by Google

Erklärung der Tafel I.

Figur 1.

Blut eines Falles von acuter Leukaemie.

Die Zeichnung ist nach einem mit Hitze fixierten, mit Haematoxylin und wässeriger Eosinlösung gefärbten Präparat gefertigt. Vergr. Zeiss oc. 2, hom. Imm. $^1/_{12}$. Ausser roten Blutkörperchen hauptsächlich grosse Lymphocyten, deren Kerne ein feines netzartiges Gerüst mit grösseren hellen Lücken zeigen.

a) Kleine Lymphocyten mit dunkelblauem, grobkörnigem Kerngerüst.

b) Polynucleärer Leukocyt.

Figur 2.

Blut eines Falles von chronischer lymphatischer Leukaemie.

Die Zeichnung ist nach einem in Formoldämpfen fixierten, mit wässeriger Eosinlösung und wässeriger Methylenblaulösung gefärbten Präparate gefertigt. Vergr. Zeiss oc. 2, hom. Imm. $^1/_{12}$.

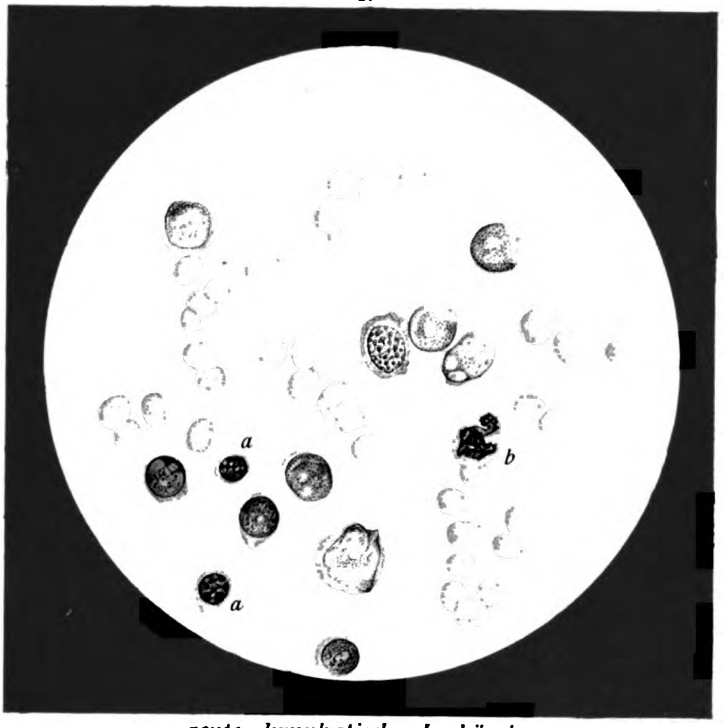
Ausser roten Blutkörperchen von verschiedener Grösse hauptsächlich kleine Lymphocyten mit schmalem basophilen (dunkelblauvioletten) Protoplasmasaum.

a) Grosse Lymphocyten mit basophilem Protoplasma.

b) Polynucleärer Leukocyt.

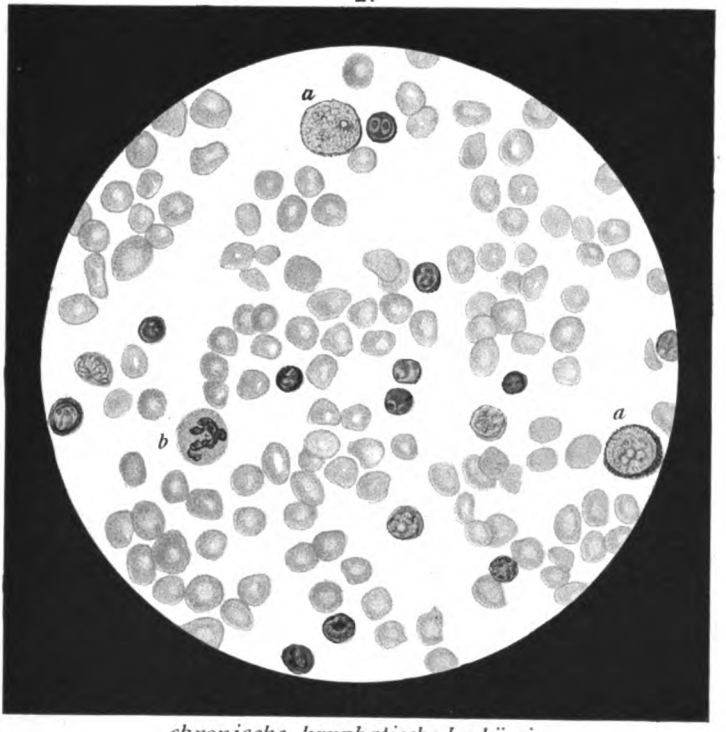
Digitized by Google

1.



acute lymphatische Leukämie.

2.



chronische lymphatische Leukämie.

F. Pinkus del. Lith. Werner & Winter, Frankfurt a/M.

Verlag von Alfred Hölder, k. u. k. Hof- u. Universitäts-Buchhändler in Wien.

Digitized by Google

Digitized by Google

TAFEL II.

Digitized by Google

Erklärung der Tafel II.

Figur 1.

Präparat von einer myeloïden Leukaemie.

Fixation in Formolalkohol; Färbung in Triacid. Leitz-Mikroskop, Ölimmersion $^1/_{12}$. Ocular 1, Tub. L. 16.

a) Neutrophile Myelocyten. *b)* Polymorphkernige neutrophile Leukocyten. *c)* Eosinophile Myelocyten. *d)* Mastzellen (die Vacuolen entsprechen den nicht gefärbten Granulis). *e)* Normoblasten. *f)* Normoblast mit Kernteilungsfigur. *g)* Normale Erythrocyten. *h)* Megaloblast. *i)* Zwergform eines polynucleären neutrophilen Leukocyten.

Figur 2.

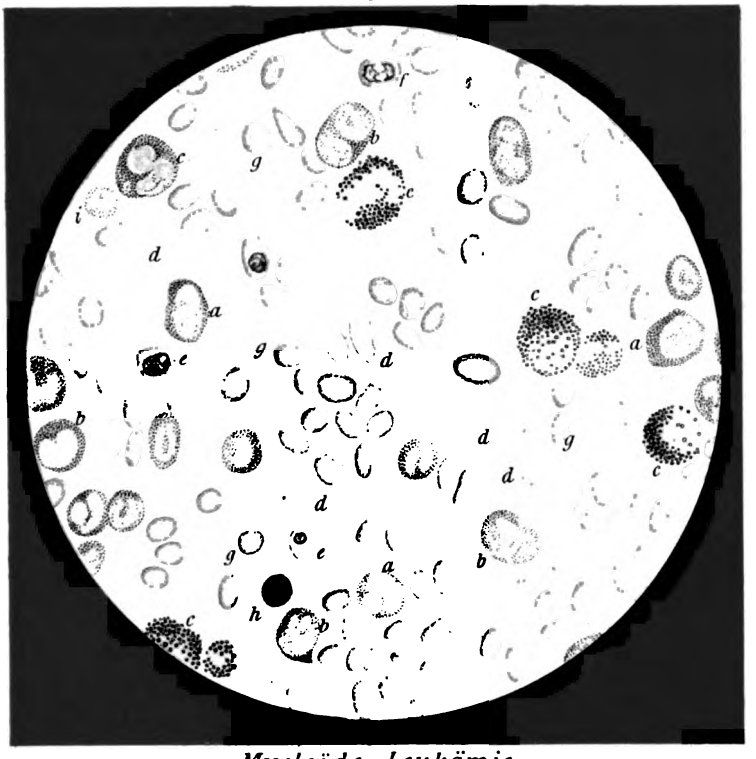
Blutbild bei protahiert verlaufender Nitrobenzolvergiftung
(nach Ehlich und Lindenthal).

Färbung mit Sol. Chenzinsky.

a) Erythrocyten mit haemoglobinaemischen Innenkörperchen. *b)* Erythroblasten mit verschiedenen Kernteilungsfiguren. *c)* Grosse Lymphocyten. *d)* Eosinophile Zelle. *e)* Normale Erythrocyten. *f)* Normo- und Megaloblasten. *g)* Erythrocyten mit Kernresten. *h)* Hochgradige polychromatophile Degeneration eines Erythrocyten.

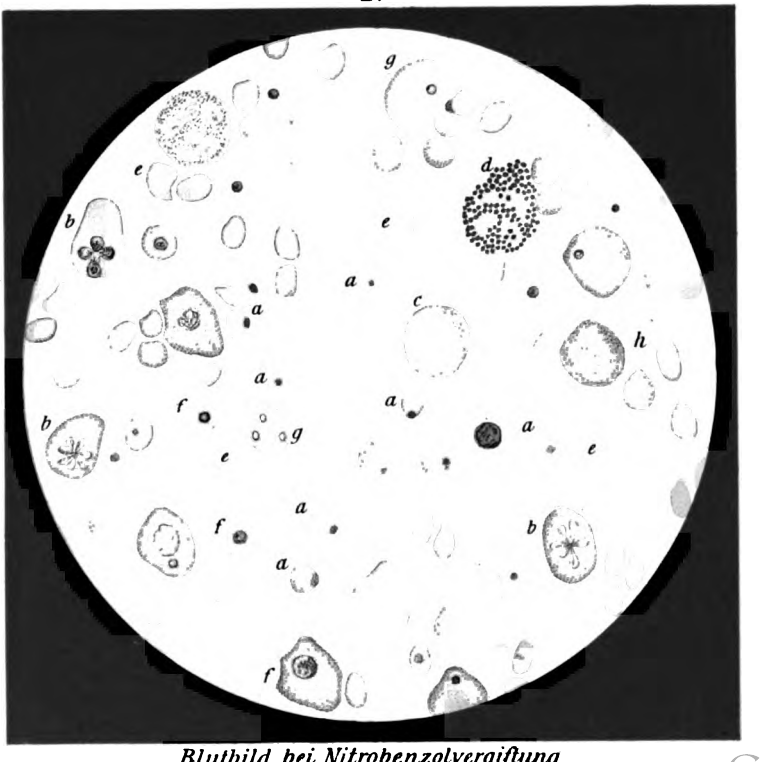
Digitized by Google

1.



Myeloïde Leukämie.

2.



Blutbild bei Nitrobenzolvergiftung
(Combiniertes Bild nach Ehlich u. Lindenthal)

Nora Seeliger del. Lith. Werner & Winter, Frankfurt a/M

Verlag von Alfred Hölder k. k. Hof- & Universitäts-Buchhändler in Wien

Google

Digitized by Google

TAFEL III.

Digitized by Google

Erklärung der Tafel III.

Figur I.

Receptor erster Ordnung *(a)*.

e haptophorer Complex, *b* aufgenommenes Toxinmolekül mit haptophorer *(c)* und toxophorer Gruppe *(d)*.

Figur II.

Receptor zweiter Ordnung *(c)*

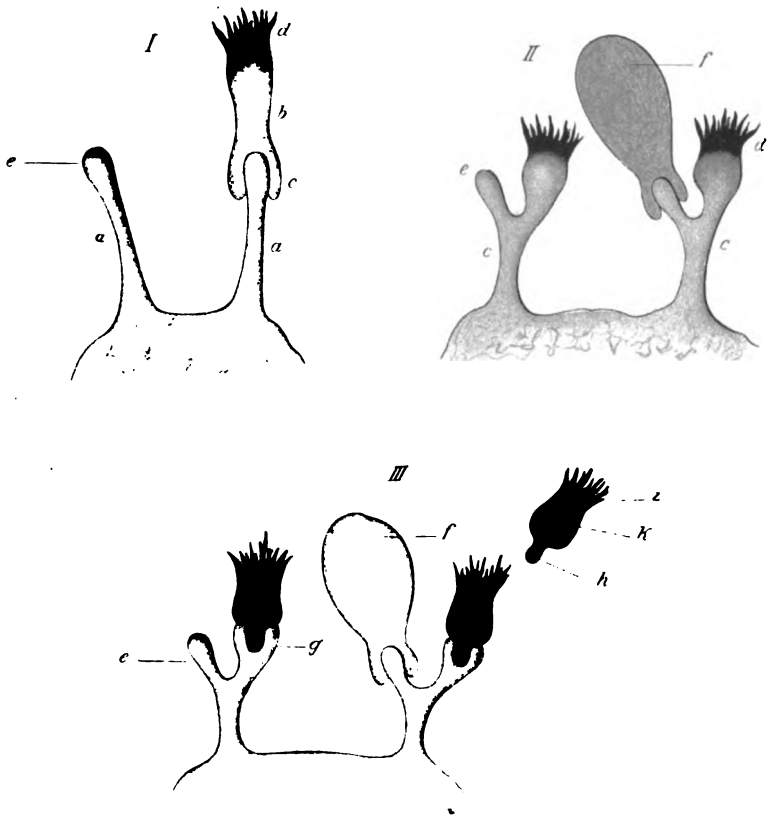
mit haptophorer *(e)* und zymophorer Gruppe *(d)*. Aufgenommenes Nährmolekül *(f)*.

Figur III.

Receptor dritter Ordnung *(i)*.

e haptophore Gruppe, *g* complementophile Gruppe, *k* Complement mit haptophorer *(h)* und zymotoxischer Gruppe *(z)*. Aufgenommenes Nährmolekül *(f)*.

Digitized by Google



Verlag von Alfred Hölder k. u. k. Hof- und Universitäts-Buchhändler in Wien.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

COUNTWAY LIBRARY
HC 168X 1

Rare cat.

RGP

Hist

Not in

Digitized by Google

Digitized by Google